

Série : E
N° d'Ordre: 115

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

POUR OBTENIR

LE GRADE DE
DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

GUY FARGES

Docteur - Ingénieur

PRÉPARATION D'ALCOOLS FLUORÉS
A PARTIR D' α -ÉPOXYDES

SOUTENUE LE 28 OCTOBRE 1969, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. R. RAMBAUD *Président*

A. KERGOMARD	MEMBRES DU JURY
P. CAUBÈRE	
A.S. DREIDING	

Série : E
N° d'Ordre: 115



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

POUR OBTENIR

LE GRADE DE
DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

GUY FARGES

Docteur - Ingénieur

PRÉPARATION D'ALCOOLS FLUORÉS
A PARTIR D' α -ÉPOXYDES

SOUTENUE LE 28 OCTOBRE 1969, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. R. RAMBAUD

Président

A. KERGOMARD

P. CAUBÈRE

A.S. DREIDING

*MEMBRES
DU JURY*

THÈSE

PRÉSENTÉE

À LA FACULTÉ DES SCIENCES

PAR MONT FERRAND



POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES

DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

PAR MONT FERRAND

LE 15 JANVIER 1900

LE 15 JANVIER 1900

LE 15 JANVIER 1900

LE 15 JANVIER 1900

LE 15 JANVIER 1900

ACADEMIE DE CLERMONT-FERRAND

FACULTE DES SCIENCES

Doyen : M. SAUREL Jean

1er Assesseur : M. KOHLMULLER Robert

2ème Assesseur : M. RAOULT Gaston

- PROFESSEURS -

M.	RAMBAUD René	Chimie
M.	BLANC Eugène	Mathématiques Pures
M.	ROQUES Maurice	Géologie
M.	LAPADU-HARGUES Pierre	Minéralogie
M.	LUTZ Hubert	Biologie Animale
M.	RAOULT Gaston	Physique
M.	CHAMPAGNAT Paul	Physiologie Végétale
M.	DUPLESSIS-KERGOMARD Alain	Chimie
M.	AVAN Jean-Louis	Physique Expérimentale
Mme	HENNEQUIN Françoise	Mathématiques Pures
Melle	BERTHET Ginette	Physique
M.	LOISEAU Jean	Botanique
M.	COMBE René	Physique
M.	DE PUYTORAC Pierre	Zoologie
Mme	AVAN Madeleine	Physique
Melle	DONDON Marie-Louise	Chimie Physique
M.	DELOST Paul	Physiologie Animale
M.	SAUREL Jean	Physique
M.	VIALARD André	Chimie

M.	KOHLMULLER Robert	Chimie Minérale
M.	GUILLAUME Marcel	Algèbre
M.	COMBE Jean	Physique
M.	HENNEQUIN Paul	Mathématiques Appliquées
M.	L'HERITIER Philippe	Génétique
M.	VESSIERE Roger	Chimie Organique

- PROFESSEUR ASSOCIE -

M.	ROCOS Pantelis	Mathématiques
----	----------------	---------------

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

M.	PETERLONGO Jean-Marc	Géologie
M.	BAILLAUD Lucien	Botanique
M.	BATHIER Marcel	Physique
Melle	DUCHER Suzanne	Chimie
M.	FALGAS Maurice	Mathématiques Pures
M.	ROCHE Jean	Physique (I.U.T.)
M.	MARTINET Pierre	Chimie
M.	MAISONNEUVE Jacques	Géologie
M.	CAPESTAN Michel	Chimie
M.	LENOIR Marcel	Mathématiques Pures
M.	THOMAS Jean	Physique
M.	BERNARD Maurice	Physique

- MAITRES DE CONFERENCES -

M.	ISABELLE Didier	Physique
M.	CAUBERE Paul	Chimie
M.	SOULAGE René	Géophysique Générale
M.	DUFAURE Jean-Pierre	Zoologie
M.	BADRIKIAN Albert	Mathématiques Appliquées
M.	COURDUROUX Jean-Claude	Botanique
M.	ARIBAUD François	Mathématiques Pures

Digitized by the Internet Archive
in 2026

M.	GRAIN Jean	Zoologie
Mme	BESSERRE Anne-Marie	Mathématiques Pures
M.	JEAN Claude	Physiologie Animale
M.	MIGNOT Jean-Pierre	Zoologie
M.	VELLEY G.	Psycho-physiologie
M.	COUSSEINS Jean-Claude	Chimie
M.	LEMAIRE Jacques	Chimie
M.	LEVY	Génie Electrique (I.U.T.)
M.	PRORIOL	Génie Electrique (I.U.T.)

- CHARGES D'ENSEIGNEMENT -

M.	CHADEYRAS Marcel	Mathématiques Pures
M.	BOILLAT Guy	Mathématiques Pures
M.	LE THANH PHONG	Mathématiques Pures
M.	ROCHE Guy	Génie Electrique (I.U.T.)
M.	SCHMETTERER Léopold	Mathématiques Appliquées

- ATTACHEE PRINCIPALE -

Mme CHOPART Marie-Louise

AVANT-PROPOS

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de chimie organique 3, sous la direction de Monsieur le Professeur KERGOMARD. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici toute notre reconnaissance pour les conseils avec lesquels il a guidé constamment nos recherches.

Nous remercions M. RAMBAUD, Professeur, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre jury.

Nous remercions encore M. CAUBERE, Maître de Conférences, d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury.

Nous remercions très vivement, M. DREIDING, Professeur à l'Université de ZÜRICH, pour l'honneur qu'il nous a fait, d'abord en nous accueillant pendant quatorze mois dans son laboratoire, et ensuite en acceptant de vouloir bien juger ce travail. Nous tenons à lui exprimer notre profonde reconnaissance.

Nous ne saurions oublier nos camarades du laboratoire dont nous avons si souvent pu apprécier l'esprit d'entraide et de collaboration scientifique.

Nos remerciements s'adressent enfin au Centre National de la Recherche Scientifique qui a bien voulu nous accepter parmi ses chercheurs.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
REMARQUES PRELIMINAIRES	3
INTRODUCTION GENERALE	4

PREMIERE PARTIE

PREMIER CHAPITRE : PREPARATION DE QUELQUES EPOXYDES ET LEUR STEREOCHIMIE

I - Epoxydes-1,2 du limonène	12
II - Epoxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane	15
III - Epoxyde d' α -pinène	15
IV - Epoxyde de β -pinène	16
V - Epoxy-8,9 p-menthène-1	18

<i>DEUXIEME CHAPITRE : LES FLUORHYDRATES D'AMINES</i>	22
---	----

DEUXIEME PARTIE

PREMIER CHAPITRE : PREPARATION DE FLUOROALCOOLS A PARTIR D'EPOXYDES-1,2 ALIPHATIQUES

I - Oxyde d'isobutylène	24
II - Epichlorhydrine	25

DEUXIEME CHAPITRE : PREPARATION DE FLUOROALCOOLS A PARTIR D'EPOXYDES-1,2 DE COMPOSES CYCLIQUES

I - Epoxydes de limonène	36
II - Epoxydes de carvomenthène	38
III - Epoxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane	43
IV - Epoxyde d' α -pinène	45
V - Epoxyde de β -pinène	48
VI - Epoxy-8,9 p-menthène-1	49

<u>TROISIEME PARTIE : ETUDE CONFORMATIONNELLE</u>	53
---	----

QUATRIEME PARTIE

PREMIER CHAPITRE : NOUVELLE PREPARATION DE L'ACIDE OLEUROPEIQUE ACTIF	62
--	----

DEUXIEME CHAPITRE : CORRELATIONS DE CONFIGURATION ...	64
---	----

<u>CONCLUSION</u>	68
-------------------------	----

CINQUIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

PREMIER CHAPITRE : PRELIMINAIRES

I - Méthodes de dosage	70
II - Oxydation chromique	70
III - Préparation des dérivés cristallisés	71
IV - Préparation des époxydes	72
V - Préparation des réactifs de fluoration	75
VI - Action des réactifs de fluoration sur les époxydes	76

DEUXIEME CHAPITRE : PREPARATION DES FLUOROALCOOLS A PARTIR D'EPOXYDES-1,2 ALIPHATIQUES

I - Oxyde d'isobutylène	80
II - Epichlorhydrine	81

TROISIEME CHAPITRE : PREPARATION DES FLUOROALCOOLS A PARTIR D'EPOXYDES-1,2 DE COMPO- SES CYCLIQUES

I - Epoxydes de limonène	85
II - Epoxydes de carvomenthène	90
III - Epoxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane	94
IV - Epoxyde d' α -pinène	96
V - Epoxyde de β -pinène	102
VI - Epoxy-8,9 p-menthène-1	104

QUATRIEME CHAPITRE : PREPARATION DE L'ACIDE OLEUROPEIQUE	107
--	-----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	110
----------------------------	-----

INTRODUCTION =====

Dans un précédent travail (1), nous nous étions fixés pour but la préparation d'alcools α -fluorés, par action, sous la pression atmosphérique, de l'acide fluorhydrique anhydre sur les α -époxydes.

Après de nombreux essais faisant appel à divers solvants, nous nous sommes aperçus que si les fluorhydrines aliphatiques restaient difficiles à obtenir, par contre, nous pouvions atteindre facilement les fluorhydrines cyclohexaniques à condition toutefois de neutraliser la solution d'acide fluorhydrique et d'époxyde dans l'éther par l'isopropylamine. Cette amine se montrait avantageuse à plus d'un titre :

- a) l'introduction d'eau dans la solution était évitée
- b) la disparition de HF pouvait être suivie par la précipitation du fluorhydrate insoluble
- c) enfin un excès pouvait être utilisé sans risques, car l'isopropylamine ($E_b = 34^\circ$) s'élimine aisément avec l'éther.

Utilisant cette méthode, nous avons obtenu des résultats positifs avec le méthyl-2 époxy-1,2 propane (oxyde d'isobutylène) seulement en série aliphatique, mais avec les époxydes de cyclohexène, limonène, carvomenthène et α -pinène en série cyclohexanique (1) (2).

Par la suite ARANDA, JULLIEN et MARTIN (3) (4) ont préparé un certain nombre de fluorhydrates d'amines et obtenu des fluoroalcools arylaliphatiques et arylcyclaniques par action directe de ces fluorhydrates d'amines sur les époxydes.

L'action de l'acide fluorhydrique anhydre sur les époxydes terpéniques nous a permis d'isoler par distillation et de caractériser dans chaque cas, un fluoroalcool secondaire parmi plusieurs autres composés que nous n'avons alors pas essayé d'identifier.

Bénéficiant de techniques permettant des séparations délicates, nous avons repris l'étude de ces réactions afin de compléter le travail précédent.

La première partie sera consacrée à la préparation de quelques époxydes et en particulier à la préparation de l'époxy-8,9 *p*-menthène-1. On y propose aussi l'emploi d'un nouveau réactif de fluoration, complexe formé à partir d'une amine convenablement choisie et de "trifluorure de potassium" KF, 2HF.

Ce nouveau réactif a été utilisé dans la deuxième partie sur les époxydes terpéniques déjà étudiés avec l'acide fluorhydrique anhydre, mais aussi sur l'époxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane, l'époxyde de β -pinène et l'époxy-8,9 *p*-menthène-1. L'action de l'acide fluorhydrique anhydre sur l'oxyde d'isobutylène avait été étudiée. Elle n'a pas été reprise avec le nouveau réactif de fluoration.

La troisième partie renferme une étude conformationnelle de quelques fluorhydrines.

Dans la quatrième partie est décrite une nouvelle préparation de l'acide oleuropéique qui est utilisé pour figurer dans des corrélations de configuration.

La partie expérimentale qui fait suite précise les constantes des produits obtenus ainsi que celles de certains de leurs dérivés.

REMARQUES PRELIMINAIRES

Dans la suite :

a) Les points de fusion, ont été déterminés dans des tubes capillaires, au bain d'huile (appareil Tottoli) ou lorsqu'ils sont élevés, au microscope Reichert. Ils sont notés F et donnés non corrigés.

Enfin les points de fusion déterminés au banc Kofler sont marqués $F_{inst.}$

b) Les pouvoirs rotatoires $(\alpha)_j$ ont été mesurés sur 10 cm pour la raie jaune (5791 Å) du mercure.

c) Les indices de saponification, mesurés et théoriques, les indices d'acétyle, mesurés et théoriques sont notés respectivement :

I.S.	$I.S_{th.}$	I.A.	$I.A_{th.}$
------	-------------	------	-------------

Dans certains cas, les composés n'ont qu'une seule fonction acétylable et une seule fonction saponifiable. Les deux indices théoriques sont alors égaux et notés $I_{th.}$

d) Les spectres ultraviolets ont été déterminés dans l'éthanol à 96° avec un spectrophotomètre optica CF 4.

e) Les spectres infrarouges ont été réalisés, sauf indication contraire avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer Infracord 337. Le solvant utilisé est indiqué entre parenthèses. Les principales raies sont données en cm^{-1} avec indication relative des intensités : très intense (TI) ; intense (I) ; moyenne (M) ; faible (F) ; très faible (TF) ; épaulement (ép.).

f) Les chromatographies en phase vapeur (CPV) ont été effectuées, en analytique avec un appareil F.et M. 500 et en préparative avec un appareil Aerograph Autoprep A-700. L'hydrogène est le gaz vecteur.

g) Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisés sauf indication contraire, avec un appareil Varian A-60. La concentration des solutions varie de 10 à 20%. Le solvant utilisé est indiqué entre parenthèses. Les déplacements chimiques sont donnés en Hz par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.

INTRODUCTION GENERALE

=====

Depuis ces dernières années les composés renfermant du fluor ont été très étudiés, et plus particulièrement les composés perfluorés.

Les composés fluorés ont souvent des comportements très différents. Si les uns ont des propriétés toxiques aigues (5), les autres peuvent avoir des propriétés biologiques intéressantes. L'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor dans certains composés biologiquement actifs peut modifier de façon très différente l'action pharmacologique de ces produits. C'est ainsi que les fluorhydrines de stéroïdes ont été très étudiées depuis 1955 environ, lorsqu'on s'est aperçu que les dérivés bromé 1a et iodé 1b de l'hydrocortisone possédait une activité biologique. Le fait que le composé bromé était le plus actif poussa les chercheurs à rechercher quelle pourrait être l'influence biologique de la substitution au brome, du chlore et du fluor. L'étude de l'activité comparée des acétates de ces composés et de celle de l'acétate de cortisone (6) s'est révélée très instructive :

acétate de cortisone	<u>2</u>	1,0
acétate de l'iodo-9 α cortisone	<u>2a</u>	0,1
acétate de bromo-9 α cortisone	<u>2b</u>	0,28
acétate de chloro-9 α cortisone	<u>2c</u>	4,7
acétate de fluoro-9 α cortisone	<u>2d</u>	10,7

Ces résultats poussèrent les chercheurs à développer des méthodes d'introduction du fluor dans les stéroïdes (7).

Citons encore la fluoration du noyau pyridinique de l'acide nicotinique (8) et de ses amides (9) qui conduit à des antimétabolites de l'acide nicotinique. Par contre l'introduction d'un atome de fluor dans les restes alcoyles des acides dialcoyl-5,5 barbituriques, diminue très fortement l'action pharmacologique de ces composés (10).

En ce qui concerne les halohydrines, si les chloro-2 alcools sont bien connus les fluoro-2 alcools le sont relativement moins. Ceci est dû sans doute aux difficultés d'accès et aussi, peut-être à la manipulation souvent délicate de ces composés. L'ouverture du cycle époxyde par l'acide chlorhydrique, en solution chloroformique par exemple, permet d'atteindre très facilement des

rendements en α -chlorhydrines de l'ordre de 80 %. Une réaction analogue avec l'acide fluorhydrique semble beaucoup plus complexe.

KNOUNIANTZ (11) (12) le premier, a préparé le fluoroéthanol et un grand nombre d'autres fluorhydrines aliphatiques, avec des rendements voisins de 40 % en traitant les α époxydes par HF anhydre dans l'éther-anhydre à 100° pendant 6 heures.

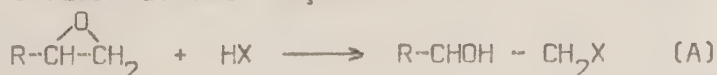
Ensuite un certain nombre d'autres méthodes ont été développées afin d'accéder aux fluorhydrines à partir des époxydes correspondants. Citons l'action des fluorures alcalins acides, tels que NaF, HF et KF, HF, sur les époxydes généralement dans le diéthylèneglycol (13) (14) (15).

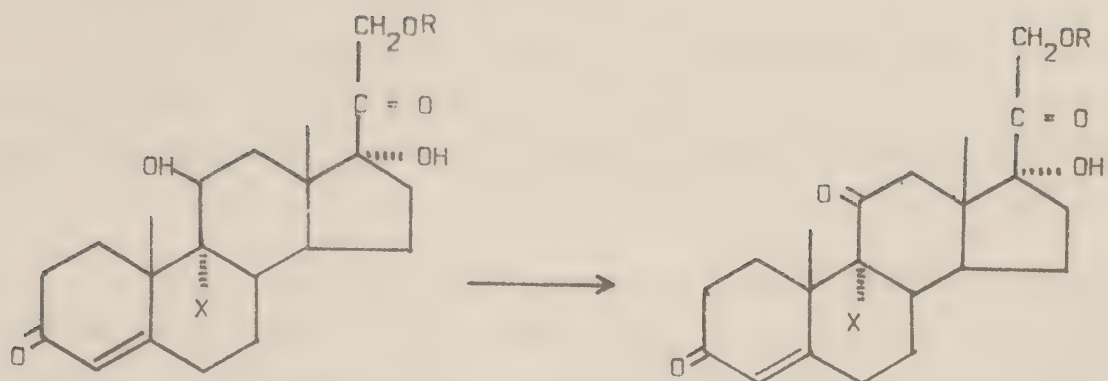
En série stéroïdique les époxydes 5,6 et 9,11 sont les plus étudiés (7). Les fluorhydrines correspondantes sont obtenues par action de HF anhydre dans le chloroforme à une température inférieure ou égale à 0°. Il a été montré que l'introduction d'une base organique dans le milieu réactionnel augmente la dissociation de HF et de ce fait le rendement en fluorhydrine. FRIED et SARO (16) en ajoutant à la solution chloroformique 5 % d'un accepteur de proton tel que l'éthanol obtiennent alors l'acétate de fluoro-9 α hydrocortisone 1c avec un rendement de 60 à 65 %. Lorsqu'on utilise le tétrahydrofurane (17) comme base organique les rendements peuvent atteindre 75 %.

L'action de l'éthérate de trifluorure de bore dans le benzène ou le mélange benzène-éther à température ambiante (18) constitue une voie d'accès aux fluorhydrines. Ainsi parmi les fluorhydrines en 5,6 connues citons les acétoxy-3 β hydroxy-5 α fluorures en 6 β de BOWERS et RINGOLD (19) obtenus par action de BF₃ dans l'éther sur les époxydes correspondants et conduisant, par des réactions convenables, aux produits biologiquement intéressants que sont les fluoro-6 α et 6 β progestérones 3b.



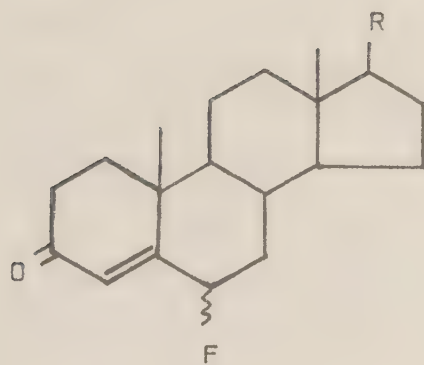
La question s'est très tôt posée de savoir si l'on peut prévoir dans quel sens HF se fixera sur un époxyde. L'ouverture du cycle époxyde peut en effet se faire de deux façons :



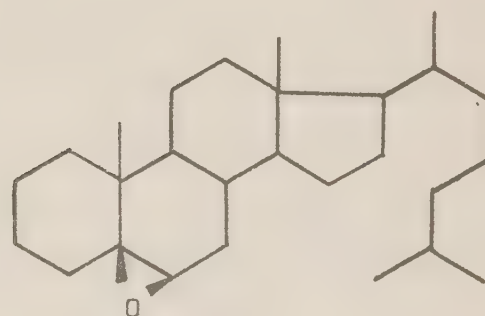


1 a X = Br R = H
 b X = I R = H
 c X = F R = Ac

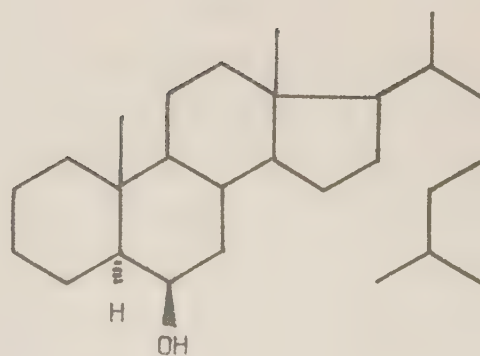
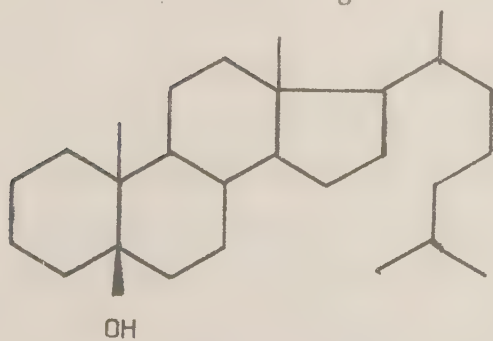
2 X = H R = Ac
2a X = I R = Ac
 b X = Br R = Ac
 c X = Cl R = Ac
 d X = F R = Ac



3 a R = $\text{-CH}_2\text{OH}$
 b R = -CO-CH_3



4

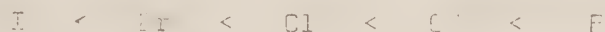


5

6

Il est reconnu que les principaux facteurs dirigeant l'ouverture des époxydes sont les facteurs *électroniques*, les facteurs *stériques*, et dans le cas d'époxydes cyclohexaniques les facteurs *conformationnels*.

a) - Rappelons tout d'abord que l'électronégativité des halogènes croît de l'iode au fluor ; mais si OH est pour sa part, plus électro-négatif que l'iode, le brome et le chlore, il l'est moins que le fluor. On a l'ordre suivant



OH devrait donc se lier au carbone le moins riche en électrons, c'est-à-dire au carbone le moins substitué ; le fluor devrait se placer sur le carbone le plus substitué et le dérivé (B) devrait pour cette raison, naître en prépondérance sinon exclusivement.

Mais il est vraisemblable que d'autres facteurs interviennent . Dans leur mise au point sur les époxydes, PARKER et ISAACS (20), estiment que la réaction d'ouverture est une réaction Sn_2 , ou plus exactement une réaction Sn_2CA (Sn_2 sur l'acide conjugué selon INGOLD). On doit donc faire intervenir des facteurs stériques. Or le carbone primaire de $R-\underset{O}{\underset{|}{CH}}-CH_2$ est analogue à celui d'un dérivé de l'isobutanol, le carbone secondaire à celui d'un dérivé de l'isopropanol à condition que le radical R ne soit pas trop encombré. Ceci explique que l'on obtienne des dérivés du type (B) même avec HI, HBr, HCl. PARKER et ISAACS notent que, pour des températures de réactions comparables, les proportions des produits (B) dans le mélange obtenu augmentent de l'iode au chlore.

Dans le cas de l'épichlorhydrine l'effet électronique du chlore favorise la formation du produit (A) mais KNOUNJANTZ (11) a également prouvé qu'avec HF il ne se formait pas d'autre produit que $CH_2F-CHOH-CH_2Cl$.

b) - Dans la série des stéroïdes les époxydes 5 α , 6 α fixent HF de telle sorte que le fluor se met en 6 β ; avec les époxydes 9 β , 11 β il se met en 9 α . Du point de vue polaire la fixation en 6 β est inattendue alors que celle en 9 α est normale. De plus l'action de l'acide hypobromeux sur une double liaison en 9,11 conduit à la bromhydrine bromée-9 α contrairement à la règle de MARKOWNIKOV (6). Bien que le brome et le fluor aient leurs polarités opposées par rapport à celle de l'hydroxyle, ils se placent sur le même carbone ce qui semble illogique.

Il ne semble donc pas que l'on puisse, à la vue de ces résultats, prévoir avec certitude la position prise par le fluor lors de l'ouverture d'un cycle α -époxyde.

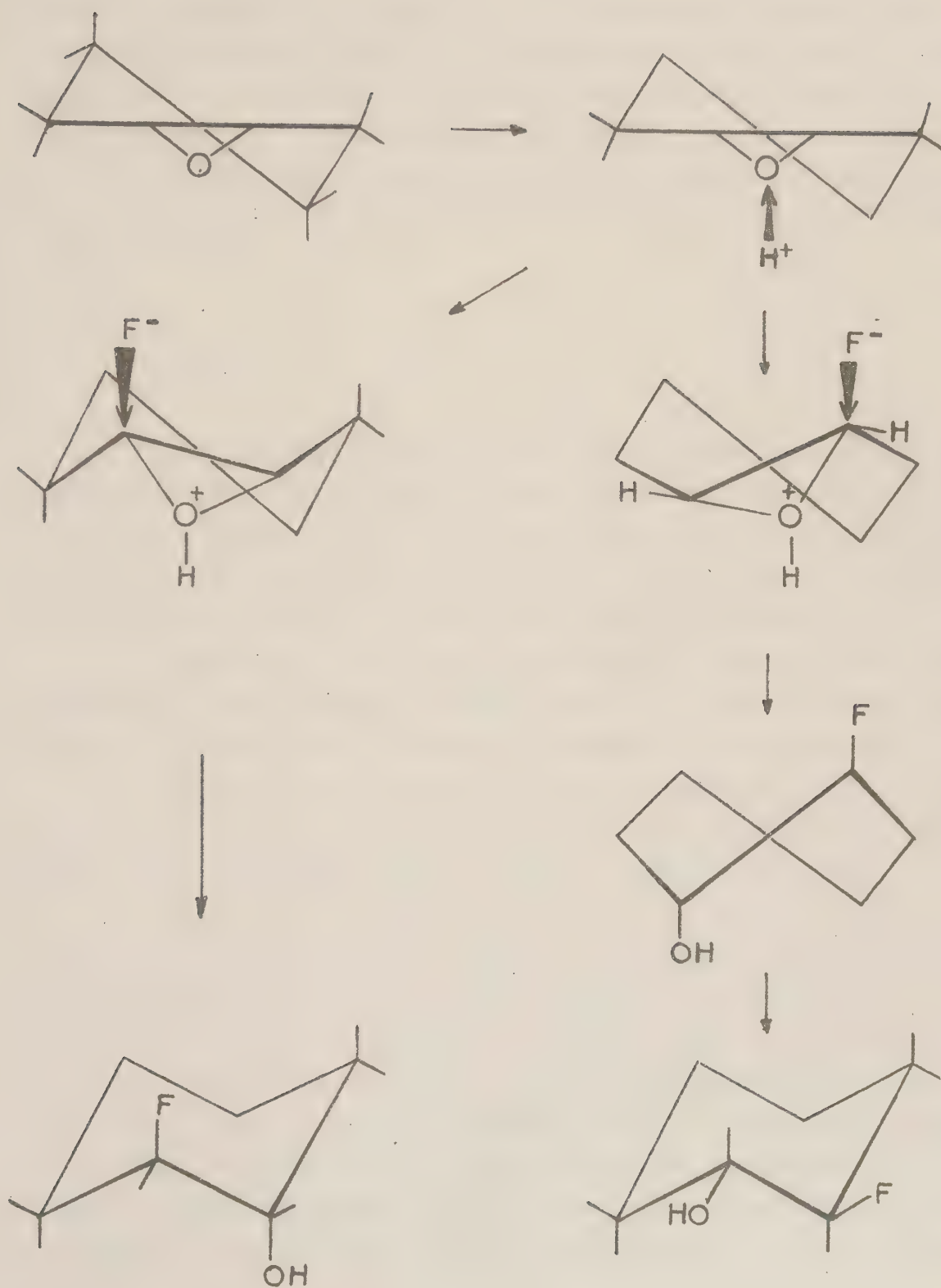
L'attaque d'un cycle époxydique peut être à priori cis ou trans. Toutefois l'étude d'un grand nombre d'époxydes stéroïdiques ne contenant pas de substituants capables d'exercer des effets polaires ou de conjugaison notables, tout au moins dans le proche voisinage du cycle époxydique, a montré que l'orientation des réactions d'ouverture du cycle est dirigée essentiellement par des facteurs stériques. Les stéroïdes ont une conformation rigide et de ce fait il est possible de prévoir la stéréochimie des produits d'ouverture. De plus cette étude a permis de mettre en évidence le fait que les époxydes stéroïdiques donnent invariablement des produits trans diaxiaux (c'est-à-dire résultant d'un mécanisme S_N2) ce que FURST et PLATTNER (21) ont érigé en règle générale. Par la suite MILLS (23) a étendu la règle de FURST et PLATTNER aux époxydes des sucres.

Toutefois cette règle pour générale qu'elle soit, n'est pas suffisante pour préciser à elle seule sans ambiguïté le sens de l'ouverture du cycle époxydique. L'attaque du nucléophile doit être antiparallèle par rapport à un hydrogène ou un alcoyle en position α d'un des carbones du cycle époxydique (22). Dans ce cas l'état de transition obtenu (état de transition "pré-chaise") est plus favorisé que celui que l'on obtiendrait par attaque parallèle à un hydrogène ou alcoyle en α (état de transition "pré-bateau") (fig. 1 p.9)

Certaines réactions des époxydes stéroïdiques ne conduisent pas à un produit diaxial, à cause de l'encombrement stérique. Ainsi l'époxy-5 β 6 β cholestane 4 conduit par réduction à l'hydrure d'aluminium et de lithium à deux fois plus de produit diéquatorial, le cholestanol-5 β , 5, que de produit diaxial, le cholestanol-6 β 6 (24) (la formation de ce dernier faisant appel à l'attaque, par l'hydrure, du carbone tertiaire). On peut admettre dans ce cas que l'encombrement stérique élève l'énergie de l'état de transition "pré-chaise" de façon à ce qu'elle devienne au moins comparable à l'énergie de l'état de transition "pré-bateau", expliquant ainsi la formation de composés diéquatoriaux.

c) ~ Les époxydes cyclohexaniques monocycliques ayant des substituants alcoyles encombrants ont leur conformation fixée et ils suivent la règle de FURST et PLATTNER (cas des époxydes du t-butyl-4 cyclohexène (25)). Cependant pour les époxydes dont les substituants sont peu encombrants les conformations ne sont pas aussi bien déterminées et il faut tenir compte de trois facteurs (26) : les effets conformationnels sur l'époxyde de cyclohexène, l'empêchement stérique

Fig. 1



et la préférence conformationnelle des produits d'ouverture. ANGYAL (27) soutient que les exceptions apparentes à la règle de FURST et PLATTNER dans le cas de composés monocycliques ne sont pas dûes à une ouverture diéquatoriale, mais plutôt à la réaction de l'époxyde dans sa conformation inversée avec inversion ultérieure du produit diaxial en la conformation diéquatoriale plus stable. D'autres auteurs (27) (28) expliquent également de cette façon la formation de produits diéquatoriaux. ANGYAL note enfin que les prévisions en ce qui concerne la direction de l'ouverture du cycle époxydique ne sont pas toujours très sûres, car dans certains cas il est difficile de prévoir sous quelle conformation réagira l'époxyde.



Les fluoroalcools aliphatiques peuvent encore être obtenus par échange d'halogène (en particulier à partir de chloro-2 alcools) par action de fluorures alcalins (13) (29) (30) dans divers solvants, le plus souvent éthylène ou diéthylène glycol. Toutefois avec ces méthodes les conditions expérimentales sont dures et les rendements généralement peu élevés.

Mentionnons encore que la possibilité de réduire certains composés carbonylés fluorés (aldéhydes, amides, esters,), dont l'obtention souvent bien difficile en limite l'intérêt, peut conduire aux fluoroalcools.

BERGMANN et SHAHAK (31) ont proposé une méthode qui permet d'obtenir les fluoro-2 et fluoro-3 alcools par action de KF, ou KF, HF dans l'éthylène-glycol ou la N-méthylpyrrolidone sur divers carbonates de glycols.

Très récemment BERGMANN et coll. (32) ont montré que les époxydes aliphatiques et cyclohexaniques simples ne sont pas transformés en fluorhydrines par traitement avec HF anhydre dans les conditions de préparation des stéroïdes fluorés (33) (c'est-à-dire solution de l'époxyde dans le chloroforme sec et le tétrahydrofurane sec mise à réagir avec une solution refroidie à 0° d'acide fluorhydrique anhydre dans le chloroforme anhydre). Pour qu'il y ait réaction il faut que le système cyclique présente une certaine rigidité. Si la réaction a lieu de manière satisfaisante (65 %) avec l'époxy-1,2 diméthyl-1,2 cyclohexane par contre l'époxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane ne fournit que la 1-méthylcyclohexanone.

Ces derniers résultats mettent en évidence tout l'intérêt que présentent les "fluorhydrates d'amines" dont l'action sur les époxydes constitue une voie d'accès aux alcools α -fluorés plus générale que l'action de l'acide fluorhydrique anhydre.

PREMIERE PARTIE

- - - - -

PREMIER CHAPITREPREPARATION DE QUELQUES EPOXYDES ET LEUR STEREOCHIMIE

Nous nous sommes surtout intéressés aux époxydes de limonène et carvomenthène déjà bien connus, à l'époxyde de méthyl-1 cyclohexène-1 et aux époxydes d' α et de β -pinène, ainsi qu'à l'époxy-8,9 *p*-menthène-1 qui fait ici l'objet d'une préparation nouvelle. Dans la mesure du possible nous nous sommes attachés à préciser la configuration absolue de ces composés.

I - Les époxydes-1,2 du limonène.

Lorsqu'on considère les modèles d'alcoyl-4 cyclohexènes on distingue deux faces diastéréotopiques (34). Il peut donc exister deux époxydes isomères. Toutefois il n'apparaît pas évident qu'une face soit plus encombrée que l'autre, il est de ce fait, raisonnable d'envisager la formation d'un mélange des deux époxydes possibles, en quantités pratiquement égales. Ainsi l'époxydation du limonène 7, par l'acide mono-perphthalique conduit à la formation d'un mélange en proportions pratiquement égales des deux époxydes *cis* 8 et *trans* 9. L'isomère *trans* est celui dans lequel les substituants alcoyles en 1-4 sont *trans* (26) (35). C'est la nomenclature la plus couramment admise. Toutefois certains auteurs (36) utilisent des dénominations inversées.

L'époxyde-1,2 *trans* du (+) limonène a été préparé d'abord par KUCZYNSKI et PIATKOWSKI (34) à partir du (+) hydroxy-1 néodihydrocarvéol obtenu par hydratation du mélange d'époxydes et par l'action d'une base sur le ~~tosylate~~ de l'hydroxy-1 néodihydrocarvéol lui-même très facile à obtenir. Quant à l'époxyde *cis* il a été obtenu par action d'une base sur l'acétate de (-) mésyl-1 néodihydrocarvyle, lequel peut être directement obtenu à partir de l'époxyde dextrogyre *trans* (26).

Une autre méthode décrite par NEWHALL (36) consiste à faire réagir le mélange d'époxydes sur la diméthylamine aqueuse. Les amino alcools formés sont séparés par cristallisation fractionnée de leurs picrates. Les amino-alcools sont régénérés ensuite par traitement avec une solution aqueuse de soude puis transformés séparément en leur iodure d'ammonium quaternaire

lequel est dégradé par chauffage en présence d'une solution à 50 % de soude.

Nous avons utilisé cette méthode pour séparer les époxydes *cis* et *trans*. Une dernière purification a été faite en CPV préparative.

Les spectres de RMN (dans CDCl_3) des deux époxydes diffèrent essentiellement par le signal de leur proton époxydique. Il apparaît dans le spectre de l'époxyde *cis* 8 comme un ensemble de 3 pics centrés vers 183 Hz et séparés par environ 2 Hz. Un agrandissement sur HA-100 (CCl_4) permet de voir qu'il s'agit en fait de deux doublets avec $J_{\text{H1H2ax.}} \approx 1,6$ Hz et $J_{\text{H1H2éq.}} \approx 2,3$ Hz. Par contre dans le spectre de l'époxyde *trans* 9 le signal du proton époxydique apparaît comme un doublet centré vers 181 Hz avec $J_{\text{H1H2éq.}} \approx 4,5$ Hz.

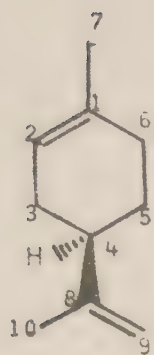
Si l'on considère le modèle de DREIDING de l'époxyde *trans* 9 dans la conformation demi-chaise la plus stable 9a, on remarque que les angles dièdres entre le plan contenant la liaison $\text{C}_2\text{-H}_1$ et celui contenant les liaisons pseudo-axiale $\text{C}_3\text{-H}_{2\text{ax.}}$ et pseudo-équatoriale $\text{C}_3\text{-H}_{2\text{éq.}}$ sont approximativement de $[25^\circ]$ et $[95^\circ]$. Si l'on applique alors, la forme simplifiée de l'équation de KARPLUS, déduite des spectres d'un grand nombre d'époxydes stéroïdiques par TORI et coll. (37);

$J_{\text{H1H2}} \approx 5,1 \cos^2 \theta$ équation exprimant la constante de couplage entre un proton époxydique (H_1) et un proton cyclohexanique vicinal (H_2) en fonction de l'angle dièdre correspondant, on obtient $J_{\text{H1H2éq.}} \approx 4,5$ Hz et $J_{\text{H1H2ax.}} \approx 0$ ce qui est en accord avec le spectre observé.

Par contre, dans la conformation demi-chaise stable 8a de l'époxyde *cis* 8 les deux angles dièdres sont environ de 55° et de 65° ce qui correspondrait à $J \approx 1,68$ et $J \approx 0,91$ Hz.

Ces valeurs viennent confirmer et compléter les résultats obtenus par BERTI et coll. (38) pour l'époxy-1,2 phényl-1 t-butyl-4 cyclohexane : un doublet pour le composé *trans* $J \approx 4,5$ Hz, mais par contre un signal large et mal résolu pour le composé *cis*.

Le spectre de RMN (CDCl_3) de l'époxyde *trans* 9 pour lequel $(\alpha)_J = +93^\circ$ se caractérise encore par un singulet à 80 Hz correspondant à 3 protons (-CH_3 en 1), un multiplet à 101 Hz correspondant à 3 protons (-CH_3 en 10), un massif de 75 à 140 Hz correspondant à 7 protons (protons cyclohexaniques), un multiplet centré vers 283 Hz, correspondant à 2 protons ($=\text{CH}_2$ en 9) et dont la largeur à mi-hauteur est environ de 2,1 Hz.



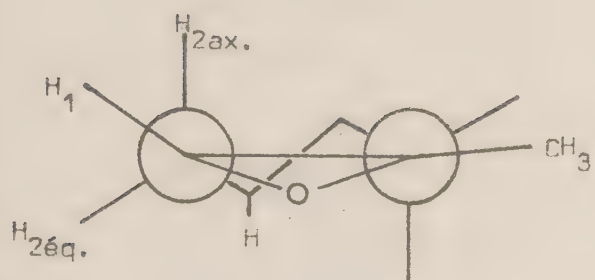
7



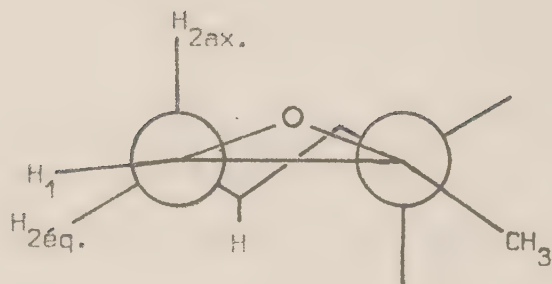
8



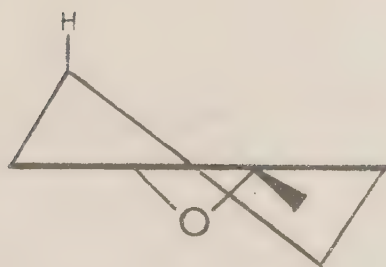
9



8a



9a



10



11

Le spectre RMN (CDCl_3) de l'époxyde *cis* 8 se caractérise par un singulet à 78 Hz correspondant à 3 protons ($-\text{CH}_3$ en 1), un multiplet à 102 Hz correspondant à 3 protons ($-\text{CH}_3$ en 10), un massif de 65 à 143 Hz correspondant à 7 protons (protons cyclohexaniques), un multiplet centré à 283 Hz correspondant à 2 protons ($=\text{CH}_1$ en 9) et dont la largeur à mi-hauteur est environ de 4,6 Hz.

II - Epoxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane (racémique)

L'action de l'acide mono-perphthalique sur le méthyl-1 cyclohexène-1 conduit avec un bon rendement à l'époxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane dont le spectre de RMN (CCl_4) se caractérise par un singulet à 74 Hz correspondant à 3 protons ($-\text{CH}_3$ en 1), un massif de 77 à 120 Hz correspondant à 8 protons (protons cyclohexaniques), un ensemble, centré à 166,5 Hz, de 3 pics séparés par environ 2,5 Hz correspondant à 1 proton (proton époxydique) et dont l'allure est identique à celle de l'ensemble des pics du proton époxydique de l'époxyde *cis* du limonène 8.

Or il est possible d'envisager pour cet époxyde deux conformations différentes 10 et 11 qui peuvent exister en équilibre.

D'après ce qui a été vu pour les époxydes *cis* et *trans* du limonène et par analogie, seul le conformère "*cis*" 11 a des angles dièdres tels que l'on puisse avoir une sorte de "triplet" (pour l'époxyde *cis* du limonène nous avons vu qu'il s'agissait en fait de deux doublets). Il est donc logique de penser que l'époxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane existe en majorité sinon en totalité sous la forme "*cis*" 11.

III - Epoxyde d' α -pinène

L' α -pinène 12 présente deux faces diastéréotopiques. Il est donc théoriquement possible d'obtenir deux époxydes *cis* 13 et *trans* 14 selon que le cycle époxyde est du même côté ou du côté opposé au groupement gem-diméthyl.

CHABUDZINSKI et RYKOWSKI (39) ont montré que l'époxyde obtenu avec l'acide peracétique avait la configuration *trans* 14 en comparant son spectre IR et ses constantes physiques à ceux d'un époxyde *trans* obtenu par action de la potasse méthanolique sur le tosylate du pinanediol-2,3, dont la configuration est bien connue (40) (41). Ceci est en accord avec les études effectuées

précédemment, qui montrent que l'attaque du peracide a lieu généralement par la face la moins encombrée de la molécule (42).

Le spectre de RMN (CCl_4) de l'époxyde d' α -pinène se caractérise par un singulet à 56,5 Hz correspondant à 3 protons (méthyle en 8), un singulet à 77,5 Hz correspondant à 6 protons (méthyle en 9 plus méthyle en 2), un massif entre 92 et 126 Hz correspondant à 6 protons (protons du cycle) enfin un multiplet centré à 175 Hz correspondant à 1 proton (proton époxydique). Pour les méthyles en 8 et 9 l'attribution est précisée à partir de l'étude faite en RMN sur l' α -pinène par BATES et THALACKER (43).

IV - Epoxyde de β -pinène

Le β -pinène ou nopinène 15 peut également conduire à deux époxydes *cis* 16 et *trans* 17.

Cet époxyde a été relativement moins utilisé et étudié que l'époxyde d' α -pinène. Toutefois par analogie avec ce dernier, il est normal de penser que là encore, l'attaque de l'agent époxydant se fait par la face la moins encombrée conduisant ainsi à la formation de l'époxyde *trans* 16.

La réduction par le Nickel de Raney de l'époxyde d' α -pinène dont la stéréochimie est bien connue (cf. p.15) conduit à l'isopinocampheol 18 (44) c'est-à-dire à un dérivé du *cis* pinane (45) (46) avec un rendement de 70 %. La réduction de l'époxyde de β -pinène dans les mêmes conditions fournit l'isomyrtanol 19 (47) c'est-à-dire également un dérivé du *cis* pinane, avec un rendement de 85 %. Ceci est en faveur de la structure attribuée à l'époxyde de β -pinène. Il peut exister deux conformations possibles (A) et (B) pour cet époxyde.



Bien que les études conformationnelles d'époxydes méthylène-cyclohexaniques indiquent une préférence pour le méthylène équatorial ($\Delta G = 0,27$ Kcal. mole⁻¹ pour l'époxyde du méthylène-cyclohexane (48)) la conformation (B) paraît la plus stable. Les interactions entre le gem-diméthyle et les protons en 3 dans le conformère (A) semblent plus fortes que les interactions entre le gem-diméthyle et le méthylène en 10 dans le conformère (B), lorsqu'on considère un modèle de DREIDING.



12



13



14



15



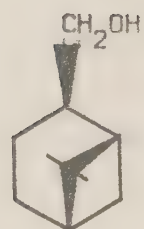
16



17



18



19

Certains auteurs se sont intéressés à la stéréochimie (49) et à l'analyse conformationnelle (50) (48) de système d'époxydes méthylènegcyclohexaniques. En particulier la détermination des largeurs à mi-hauteur du signal du méthylène époxydique en RMN apporte certains renseignements (49). Toutefois cette étude n'a porté que sur des systèmes dans lesquels le signal du méthylène apparaît comme un singulet alors que dans le cas de l'époxyde de β -pinène il apparaît comme un spectre AB centré vers 151 Hz et pour lequel $J_{AB} \approx -5,1$ Hz. (En outre le spectre de RMN dans CCl_4 se caractérise par deux singulets à 55 Hz et 75 Hz correspondant chacun à 3 protons et respectivement aux méthyles en 8 et 9, et par un massif de 80 à 140 Hz correspondant aux 8 protons du cycle). L'agrandissement du multiplet centré à 151 Hz indique pour la partie B une altération d'ue vraisemblablement à un couplage à longue distance.

V - Epoxy-8,9 *p*-menthène-1

L'époxydation par la méthode de PAYNE (51) améliorée par OGATA et SAWAKI (52) d'un mélange d' α -12 et de β -pinène 15, riche en β -pinène conduit exclusivement à la formation de l'époxyde de β -pinène (53).

Cette sélectivité, très différente de celle observée lors de l'époxydation de ces mêmes composés par les peracides, peut s'expliquer par l'encombrement stérique dû au groupement gem-diméthyle, plus important dans le cas de l' α -pinène.

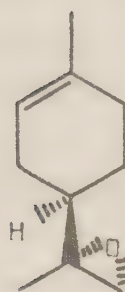
Compte tenu de cette observation, nous avons pensé qu'il était possible d'obtenir à partir du (+) (R) limonène 7 l'époxy-8,9 *p*-menthène-1 déjà décrit par BAIN, GARY, et KLEIN (54).

Effectivement la réaction conduite selon la méthode de OGATA et SAWAKI (52) permet d'obtenir environ 40 à 50 % d'époxy-8,9 *p*-menthène-1 par rapport au limonène consommé en même temps qu'un mélange de 60 à 50 % d'époxy-1,2 *p*-menthène-8 *cis* 6 et *trans* 9. Dans ce cas l'encombrement stérique dû à l'isopropényle dans le limonène ne serait pas suffisant pour empêcher la formation d'une quantité appréciable d'époxy-1,2 *p*-menthène-8 *cis* et *trans*.

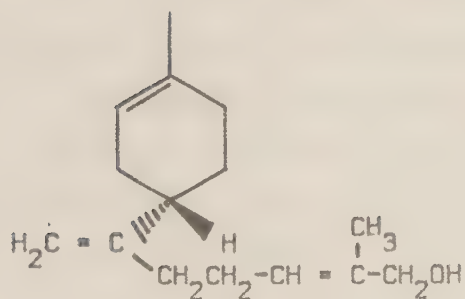
Comme l'introduction du cycle époxyde en 8-9 fait apparaître un deuxième carbone asymétrique en position 8, il est donc logique d'envisager que l'époxy-8,9 *p*-menthène-1 obtenu se compose d'un mélange des deux diastéréoisomères (+) (4R, 8S) époxy-8,9 *p*-menthène-1, 20 et de (+) (4R, 8R)



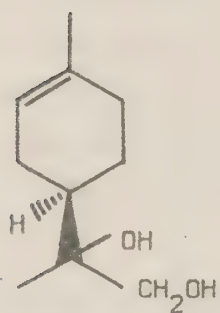
20



21



22



23

époxy-8,9 *p*-menthène-1, 21.

Le spectre de RMN du mélange des diastéréoisomères 20 et 21 dans C_6D_6 sur Varian HA-100 est surtout caractérisé par un multiplet compris entre 212 et 235 Hz. Ce multiplet représenté sur la figure 2 (p.21) correspond aux 2 protons époxydiques et se présente comme la superposition de deux systèmes AB complexes. La comparaison des agrandissements de cette partie du spectre à 100 et à 60 Mc montre que l'intervalle entre les pics 5-6 et 7-8 correspond à une différence de déplacement chimique. Les ensembles de pics 5-7 et 6-8 constituent les parties B des spectres AB des deux diastéréoisomères 20 et 21 ($|J_{AB}| = |J_{A'B'}| = 5,1$ Hz, $\nu_B = 215,4$ Hz, $\nu_{B'} = 217,6$ Hz) l'attribution n'étant pas précisée. La même comparaison entre les pics 1, 2, 3, 4 montre que l'intervalle entre les ensembles 1-2 et 3-4 correspond à un couplage $J = 0,7$ Hz entre les protons époxydiques en 9 et le méthyle 10 ($\nu_A = \nu_{A'} = 230,0$ Hz). Des couplages analogues ont déjà été observés (55). Les parties A du spectre des deux diastéréoisomères semblent donc être confondues. Signalons que le signal fin à 103 Hz correspondant au méthyle 10 se révèle être à l'agrandissement un multiplet complexe difficile à interpréter.

La suite logique de cette préparation devra être la séparation des deux isomères 20 et 21. Nous ne l'avons pas encore effectuée complètement. Cependant, la distillation sur colonne à bande tournante permet d'obtenir des fractions de compositions différentes en chacun des isomères. La figure 3 (p.21) représente le multiplet compris entre 212 et 235 Hz d'une fraction de tête alors que la figure 4 représente le même multiplet d'une fraction de fin de distillation. On peut déjà indiquer que le corps dont le point d'ébullition est le plus élevé ($E_{b_{0,2}} = 72^\circ$) correspond à $\nu_B = 215,4$ Hz.

Nous avons préparé ces époxydes pour en faire les fluorhydrines mais il convient de signaler l'intérêt qu'ils peuvent présenter dans l'obtention du lancéol 22 (56) et de l'uroterpénol 23 (57).

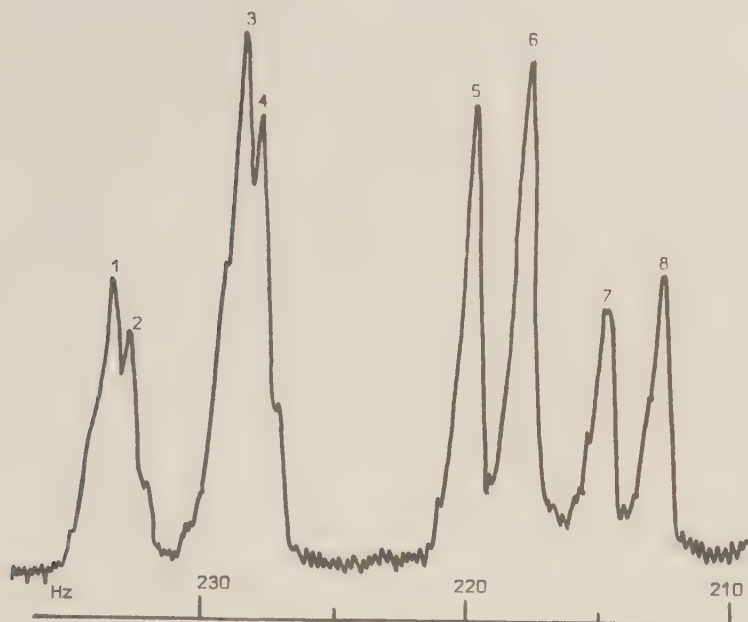


Fig. 2 Spectre à 100 Mc dans C_6D_6



Fig. 3 Spectre à 60 Mc dans CCl_4

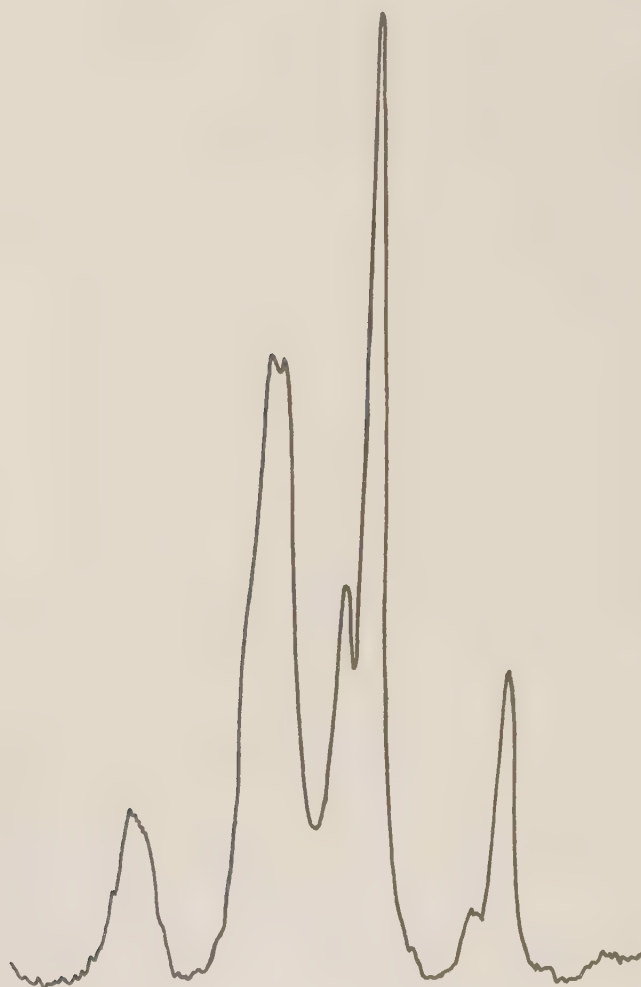


Fig. 4 Spectre à 60 Mc dans CCl_4

DEUXIEME CHAPITRE

LES "FLUORHYDRATES D'AMINES"

Dans une publication antérieure (2), nous avons montré que l'acide fluorhydrique anhydre réagissait sur les époxydes avec un bon rendement, à condition de le neutraliser par l'isopropylamine. Par la suite ARANDA, JULLIEN et MARTIN (3) ont montré que les fluorhydrates d'amines réagissaient sur les époxydes. Ces auteurs ont ainsi isolé et décrit un certain nombre de fluorhydrates d'amines qu'ils ont utilisés pour la préparation des fluorhydrines.

Il nous a paru très avantageux de remplacer l'acide fluorhydrique anhydre d'un emploi toujours délicat par le "trifluorure de potassium" KF , $2 HF$ cristallisé. Nous l'avons fait réagir avec trois amines.

L'isopropylamine fournit un complexe cristallisé stable correspondant à peu près à la formule KF , $2HF$, isopropylamine (Tableau I). La diisopropylamine fournit un complexe de formule mal définie correspondant à peu près à $2,2 KF$, $3,1 HF$, diisopropylamine. La triéthylamine fournit de même un complexe de formule approximative $3 KF$, $4,4 HF$, triéthylamine. Ces deux derniers complexes sont hygroscopiques, ils se décomposent par chauffage sous vide, néanmoins ce sont eux qui réagissent le mieux avec les époxydes.

Isopropylamine		Diisopropylamine		Triéthylamine	
Calc. (a)	Tr.	Tr.		Tr.	
C 22,92	22,91	25,48		19,47	
H 7,05	7,48	6,79		5,65	
N 8,91	9,32	4,10		4,08	
F 36,25	36,26	35,52		38,60	
K 24,87	23,50	30,30		32,69	

Tableau I : compositions centésimales de trois fluorhydrates d'amines complexes.

(a) calculé pour KF , $2HF$, C_3H_9N

Nous donnons un mode opératoire général utilisant un fluorhydrate complexe cristallisé et isolé préalablement (voir partie expérimentale p. 78).

Cependant, un avantage supplémentaire du trifluorure de potassium réside dans la possibilité de mélanger KF , $2HF$, l'amine et l'époxyde à traiter. Les fluorhydrines sont obtenues ainsi en une seule opération. Les modes opératoires ont été mis au point avec l'époxyde de cyclohexène qui fournit le fluoro-2 cyclohexanol dont nous avons déjà donné les propriétés physiques.

Lorsque le fluorhydrate d'amine est chauffé en présence d'époxyde on observe pour une température du bain d'huile de 80 à 100° une augmentation du volume liquide dans le mélange réactionnel. Le complexe libère l'amine en même temps que HF se fixe sur l'époxyde, de la même façon que l'acide fluorhydrique anhydre. Ces "fluorhydrates complexes" constituent pour nous un moyen commode d'accéder aux fluorhydrines qui seules nous intéressent : c'est pourquoi nous ne nous sommes pas attardés à déterminer la nature exacte de ces composés.

DEUXIEME PARTIE

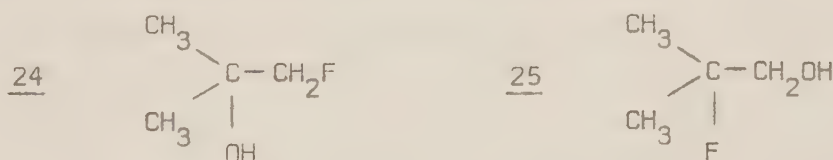
PREMIER CHAPITRE - PREPARATION DE FLUOROALCOOLS A PARTIR D'EPOXYDES 1,2 ALIPHATIQUES

I - Oxyde d'isobutylène

De tous les époxydes aliphatiques étudiés avec l'acide fluorhydrique anhydre, seul l'époxyde d'isobutylène a donné un résultat positif.

Déjà KNOUNIAITZ (11) (12) a préparé un fluoroalcool qu'il pense être le fluoro-1 méthyl-2 propanol-2, 24. Le composé que nous avons obtenu en versant une solution étherée d'époxyde dans une solution étherée de HF à température ambiante, est pur à plus de 90 % en CPV. Ses constantes physiques sont très voisines de celles indiquées par KNOUNIAITZ, pourtant nous ne sommes pas d'accord avec cet auteur en ce qui concerne la structure de cet alcool.

Le spectre de RMN (CCl_4) du *p*-nitrobenzoate se compose d'un doublet centré vers 88 Hz correspondant aux deux protons du méthylène et d'un doublet centré vers 259 Hz correspondant aux six protons des deux méthyles. Les constantes de couplage sont $^3J_{\text{FH}} \approx 19,5 \text{ Hz}$ et $^3J_{\text{FH}} \approx 20,5 \text{ Hz}$ respectivement. Seul le dérivé de l'alcool 25 peut donner un tel spectre.



Indiquons enfin que l'oxydation sulfochromique du fluoroisobutanol ne nous a donné aucun résultat : le produit d'oxydation se décompose à la distillation.

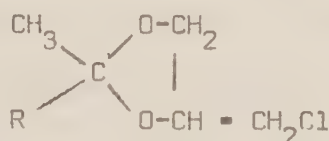
Ainsi l'action de l'acide fluorhydrique sur l'époxyde d'isobutylène nous a fourni le fluoro-2 méthyl-2 propanol-1 dont la formation est conforme à la règle de MARKOWNIKOV.

En fin de distillation de l'alcool fluoré s'observe une décomposition avec départ de fumées blanches et dépôt d'un produit cristallisé blanc $F = 60-61^\circ$. L'indice d'acétyle de ce produit est nul. Sa composition correspond à la formule brute $(\text{C}_4\text{H}_8\text{O})_n$. Il ne s'agit donc pas d'un alcool fluoré. Pour cette raison nous n'avons pas poussé plus avant son identification.

II - L'épichlorhydrine

a) avec l'acide fluorhydrique

L'épichlorhydrine traitée par l'acide fluorhydrique anhydre en solution éthérée n'a pas fourni la fluorhydrine espérée. Beaucoup d'autres solvants ont été utilisés mais seules les cétones (butanone et méthylisobutylcétone) ont permis d'isoler des produits facilement identifiables. L'acide fluorhydrique anhydre réagit alors comme un catalyseur acide et ne fournit pas les produits fluorés espérés. On isole ainsi des dioxolanes (2) 26 obtenus habituellement par condensation de la cétone sur l'épichlorhydrine en présence d'un catalyseur tel que le trifluorure de bore (58) ou la chlorure stannique (59).



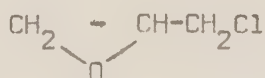
26

a) R = -C₂H₅

b) R = -CH₂-CH (CH₃)₂

b) avec les fluorhydrates d'amines

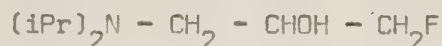
Le "fluorhydrate de diisopropylamine" réagit avec l'épichlorhydrine 27 pour donner un mélange de plusieurs produits dont les quatre principaux, sont séparés et purifiés par chromatographie en phase vapeur préparative. Classés par temps de rétention croissant en CPV (colonne carbowax 200) on a identifié le difluoro-1,3 propanol-2 28, le chloro-1 fluoro-3 propanol-2 29, le diisopropylamino-1 fluoro-3 propanol-2 30, enfin le dichloro-1,3 propanol-2 31. Les concentrations relatives (évaluées d'après le chromatogramme), de ces composés sont 10, 36, 20, 34 % respectivement.



27



28



30



29



31

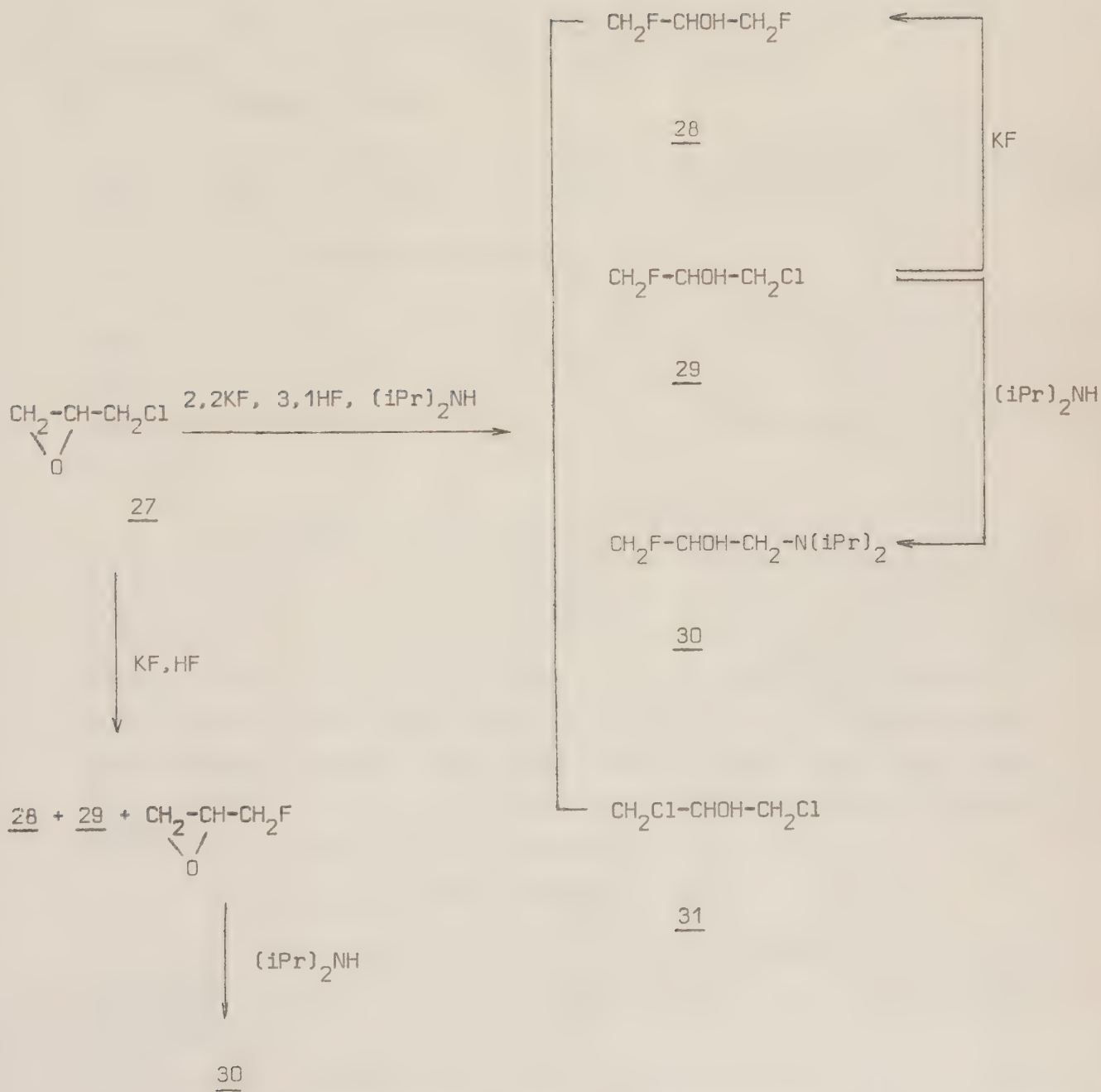
Compte tenu du nombre de composés obtenus, cette réaction apparaît très complexe. Le fluorhydrate d'amine réagit sur l'épichlorhydrine en ouvrant le cycle époxyde et en fixant HF. Le chloro-3 fluoro-1 propanol-2 29 est obtenu. Ce composé a été préparé pour la première fois par KNOUNIANTZ (12) en traitant l'épichlorhydrine sous pression par HF anhydre, et par la suite par BERGMANN et COHEN (13) puis CHERBULIEZ, YAZGI et RABINOWITZ (14) en traitant l'épichlorhydrine à reflux dans le diéthylèneglycol par KF, HF.

L'obtention du difluoro-1,3 propanol-2 28 peut s'expliquer par échange d'halogène à partir du chloro-1 fluoro-3 propanol-2 29. Lorsque le "fluorhydrate de diisopropylamine" réagit, HF se fixe sur l'épichlorhydrine, la diisopropylamine est libérée et KF, HF ou simplement KF se forme.

Lorsque BERGMANN et COHEN (13) traitent l'épichlorhydrine à reflux avec KF, HF dans le diéthylèneglycol ils obtiennent non seulement le chloro-1 fluoro-3 propanol-2 29 (17,5 %) mais encore le difluoro-1,3 propanol-2 28 (39 %), et ce n'est qu'en diminuant la quantité de KF, HF et la durée de chauffage que CHERBULIEZ, YAZGI et RABINOWITZ (14) augmentent les proportions du chloro-1 fluoro-3 propanol-2 (30 % environ) par rapport au difluoro-1,3 propanol-2 (20 % environ).

De plus il est possible en chauffant un composé chloré dans le diéthylèneglycol avec KF selon HOFFMANN (60) d'obtenir le composé fluoré correspondant. Toutefois d'après BERGMANN et COHEN (12) le dichloro-1,3 propanol-2 31 traité par KF selon HOFFMANN ne donne le difluoro-1,3 propanol-2 qu'avec de très faibles rendements alors que KITANO et FUKUI (61) l'obtiennent avec KF dans l'éthylèneglycol. Il semble donc que l'échange du chlore du dichloro-1,3 propanol-2 soit relativement difficile. Par contre on peut admettre que le chlore du chloro-1 fluoro-3 propanol-2 est rendu plus mobile par la présence du fluor et qu'ainsi son échange est facilité.

Fig. 5



Il semble que les proportions relatives des différents composés obtenus dans ces diverses réactions ne soient pas toujours reproductibles (+) et qu'elles soient très sensibles aux conditions expérimentales (14). Il paraît évident qu'une étude systématique des conditions expérimentales de notre réaction aurait permis d'améliorer les rendements en chloro-1 fluoro-3 propanol-2.

Nous n'avons pas cherché à étudier plus avant cette réaction et nous nous sommes tournés vers les systèmes cyclohexaniques.

SPECTRES DE RMN

Bien que relativement simples, les composés obtenus sont caractérisés par des spectres complexes (ces derniers sont schématisés pages 30, 32 et 34).

a) - difluoro-1,3 propanol-2 28

Le spectre de RMN (CDCl_3) (schéma 1) présente un singulet à 194 Hz correspondant au proton de l'hydroxyle, un multiplet s'étendant de 220 Hz à 275 Hz correspondant au proton en α de l'hydroxyle et enfin un doublet de multiplets centré vers 270 Hz, $^2J_{\text{FH}} \approx 48$ Hz et correspondant aux quatre protons de $-\text{CH}_2\text{F}$.

L'addition de quelques gouttes d'anhydride trifluoracétique (on aurait aussi bien pu prendre l'isocyanate de trichloracétyl) améliore le spectre (schéma 2). Le signal correspondant au proton de l'hydroxyle disparaît et le multiplet correspondant au proton en α de l'hydroxyle est suffisamment déblindé (entre 310 et 351 Hz) pour ne plus se superposer au doublet de multiplets qui est alors centré vers 278 Hz, $^2J_{\text{FH}} \approx 47$ Hz. L'agrandissement de ce doublet laisse apparaître dans chaque partie un autre doublet pour lequel $^3J_{\text{HH}} \approx 4,5$ Hz valeur que l'on retrouve dans l'agrandissement du multiplet correspondant au proton en α de l'hydroxyle.

b) - chloro-1 fluoro-3 propanol-2 29

Le spectre de RMN (CCl_4) (schéma 3) est caractérisé par un multiplet compris entre 210 et 223 Hz correspondant aux deux protons de $-\text{CH}_2\text{Cl}$, un multiplet

(+) - Un deuxième essai nous a donné des concentrations relatives (évaluées en CPV) de 1, 22, 34 et 43 % au lieu de 10, 36, 20, 34 % respectivement pour les composés 28, 29, 30, 31.

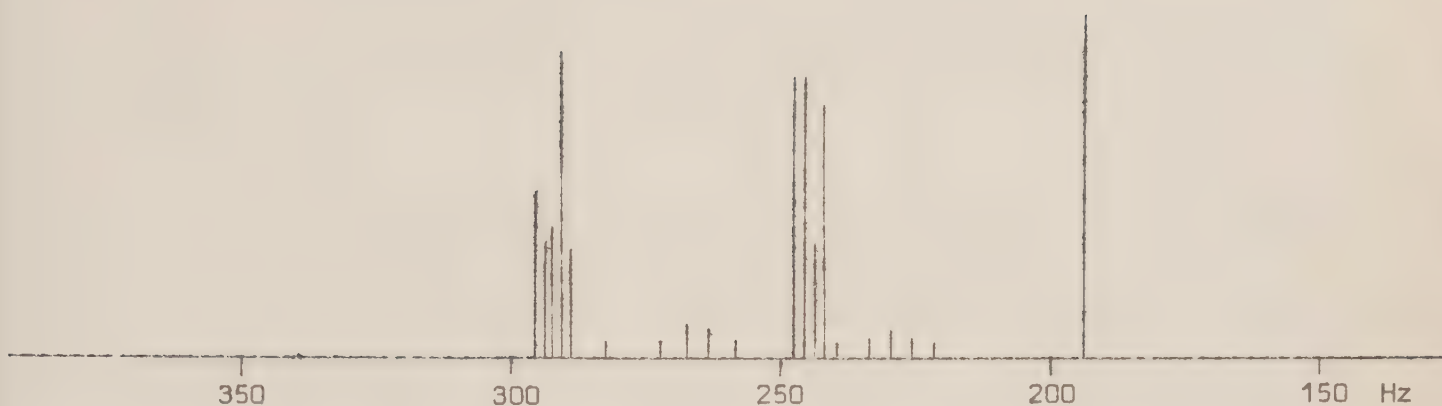


Schéma 1 - Difluoro-1,3 propanol-2 (60 Mc, CDCl_3)

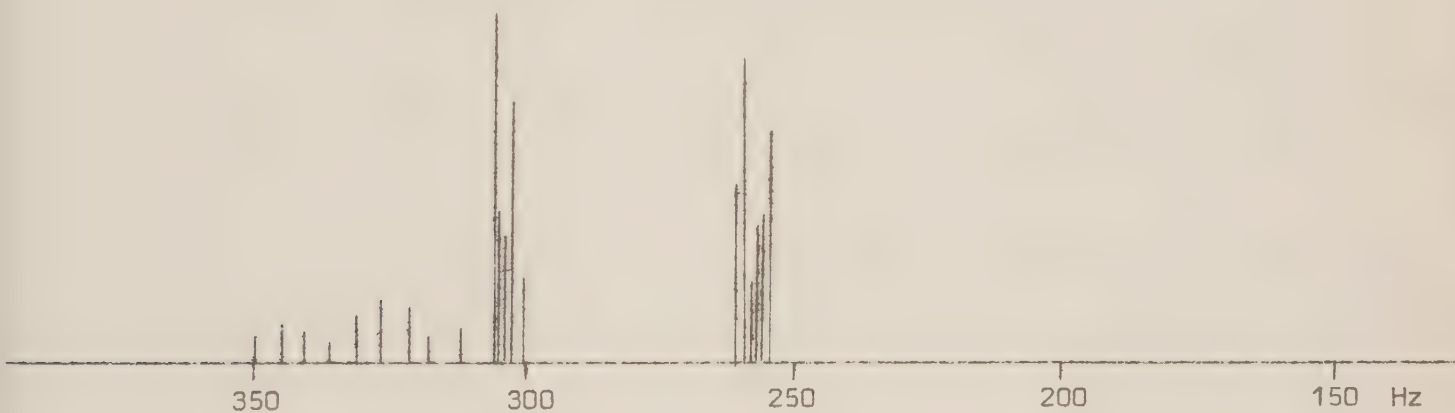


Schéma 2 - Difluoro-1,3 propanol-2 (60 Mc, $\text{CDCl}_3 + (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$)

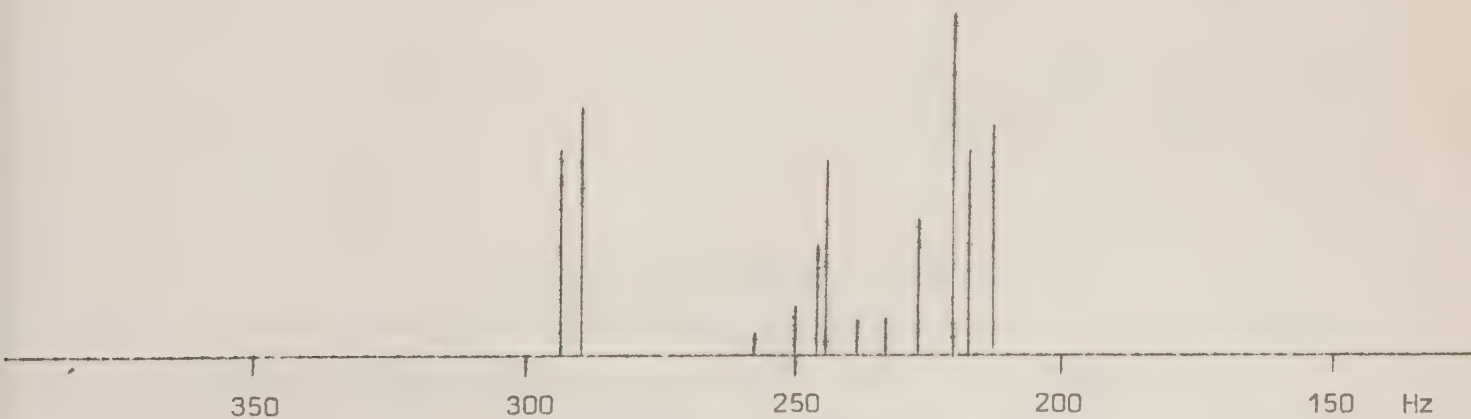


Schéma 3 - Chloro-1 fluoro-3 propanol-2 (60 Mc, CCl_4)

entre 223 et 235 Hz correspondant à l'hydroxyle, un doublet centré vers 268 Hz $^2J_{FH} \approx 46$ Hz correspondant aux deux protons de $-CH_2F$ et enfin un massif, caché par les multiplets de 225 à 260 Hz correspondant au proton en α de l'hydroxyle.

Le doublet centré vers 268 Hz, se compose d'un signal complexe centré à 244 Hz et d'un doublet bien résolu centré vers 292 Hz et pour lequel $^3J_{HH} \approx 4,5$ Hz.

Si l'on rajoute quelques gouttes d'anhydride trifluoracétique, le spectre, refait après 3 jours de contact, est beaucoup plus simple (schéma 4).

Tout d'abord le multiplet correspondant à l'hydroxyle a disparu et le massif correspondant au proton en α de l'hydroxyle est considérablement déblindé (entre 310 et 343 Hz) et ne se superpose à aucun autre signal. On observe encore deux signaux fins à 223 et 229 Hz, $^3J_{HH} \approx 5,6$ Hz correspondant aux deux protons de $-CH_2Cl$. A l'agrandissement le signal à 223 Hz se présente comme un doublet, $J \approx 1$ Hz. On peut penser que ce doublet est dû à un couplage à longue distance avec le fluor comme cela a déjà été observé (64). Par contre le signal à 229 Hz se présente comme un multiplet très complexe. Enfin on observe un doublet de doublets très bien résolus centré vers 279 Hz $^3J_{FH} \approx 46$ Hz et $^3J_{HH} \approx 4$ Hz.

Le spectre de ce composé réalisé sur HA-100 (CCl_4) (schéma 5) est caractérisé par un massif de 320 à 340 Hz correspondant au proton de l'hydroxyle, un doublet de multiplets centré vers 358 Hz, $^3J_{HH} \approx 5,5$ Hz correspondant aux deux protons de $-CH_2Cl$, un multiplet compris entre 375 et 415 Hz correspondant au proton en α de l'hydroxyle, et enfin un doublet de doublets (très bien résolus, contrairement au spectre réalisé à 60 Mc) centré vers 440 Hz, $^2J_{FH} \approx 47$ Hz et $^3J_{HH} \approx 4,7$ Hz correspondant aux deux protons de $-CH_2F$.

Comme pour le spectre réalisé à 60 Mc l'ensemble des signaux centrés vers 358 Hz se présente à l'agrandissement comme un doublet centré vers 361 Hz, $J = 1,3$ Hz (peut être dû à un couplage à longue distance avec le fluor) et un multiplet centré vers 356 Hz.

c) - diisopropylamino-1 fluoro-3 propanol-2 30

Son spectre de RMN ($CDCl_3$) (schéma 6) se caractérise par deux doublets (la comparaison avec le spectre, fait à 100 Mc permet de dire qu'il s'agit bien là de différence de déplacements chimiques) centrés respec-

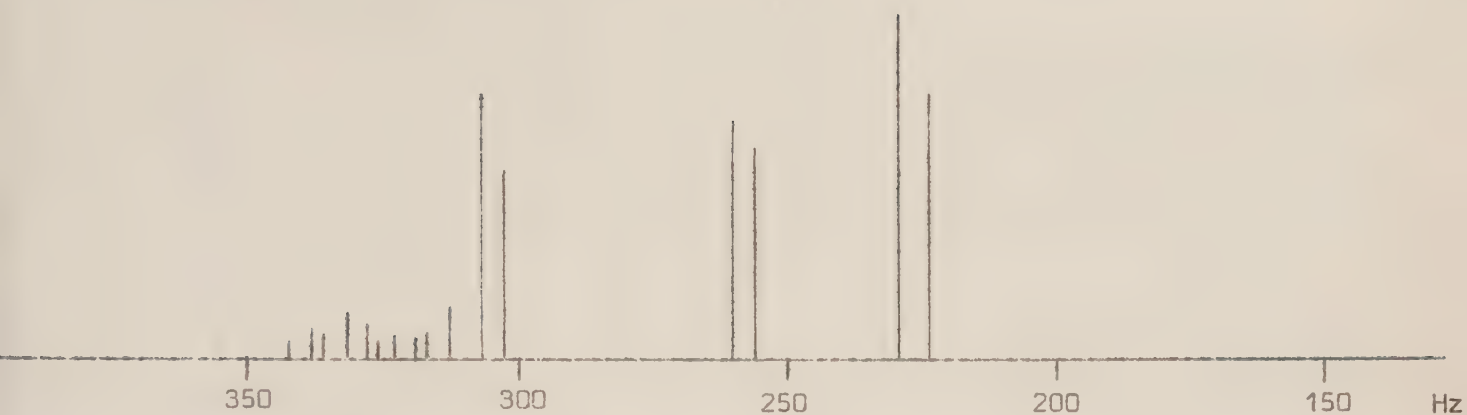


Schéma 4 - Chloro-1 fluoro-3 propanol-2 (60 Mc, $\text{CCl}_4 + (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$)

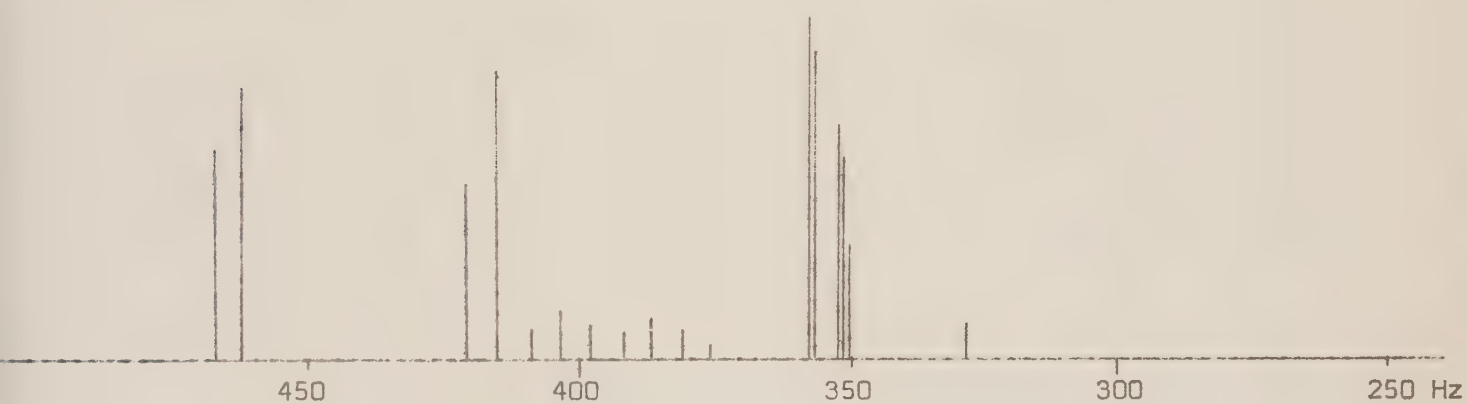


Schéma 5 - Chloro-1 fluoro-3 propanol-2 (100 Mc, CCl_4)

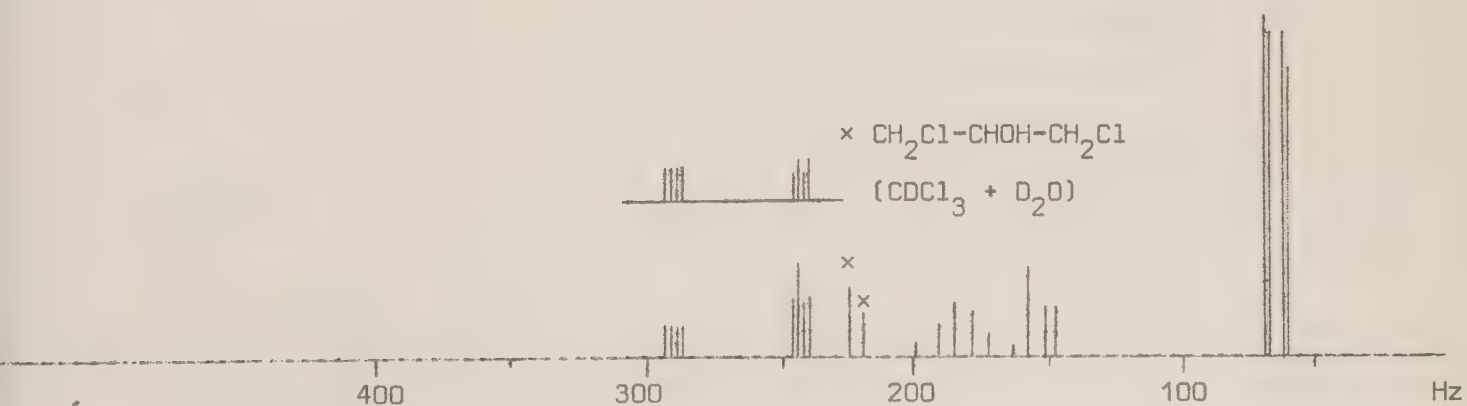


Schéma 6 - Diisopropylamino-1 fluoro-3 propanol-2 (60 Mc, CDCl_3)

tivement à 61 et à 63 Hz avec $^3J_{HH} \approx ^3J'_{HH} \approx 6,5$ Hz correspondant aux douze protons des quatre méthyles.

Ces deux doublets peuvent s'expliquer par le fait que dans la molécule il y a un centre asymétrique. De ce fait les groupements méthyles sont deux à deux diastéréotopiques (34), ils sont donc non équivalents en RMN et par suite ont des déplacements chimiques différents. Notons que s'il n'y avait pas inversion de l'azote (par exemple à basse température) on pourrait voir quatre doublets.

On observe encore un ensemble de trois signaux fins compris entre 143 et 155 Hz correspondant aux deux protons de $-N-CH_2-$, puis un multiplet entre 165 et 198 Hz correspondant aux deux protons >CH-N . Ces deux protons sont équivalents (bien que diastéréotopiques) du fait de l'inversion de l'azote.

Entre 200 et 250 Hz existe un massif correspondant au proton en α de l'hydroxyle, puis entre 238 et 245 Hz un multiplet correspondant au proton de l'hydroxyle qui se superpose à la partie vers les champs forts du doublet centré vers 267 Hz. Chaque partie de ce doublet se compose de deux doublets dont on tire $^2J_{FH} \approx 47$ Hz, $^3J_{H1H} \approx 4,2$ Hz, $^3J_{H2H} \approx 3,8$ Hz, $^2J_{H1H2} \approx 1,9$ Hz (H_1 et H_2 représentent chacun des deux protons de $-CH_2F$ et H le proton en α de l'hydroxyle).

Si l'on rajoute de l'anhydride trifluoracétique (schéma 7) on observe un doublet centré vers 86 Hz, $^3J_{HH} \approx 6,5$ Hz et correspondant aux 12 protons des quatre méthyles, un massif entre 200 et 240 Hz correspondant environ à 4 protons, un doublet de doublets centrés vers 280 Hz, $^3J_{FH} \approx 47$ Hz et $^3J_{HH} \approx 4$ Hz, enfin un massif de 310 à 350 Hz correspond au proton en α de OH déblindé par la présence de la fonction trifluoracétate.

Il faut remarquer qu'avec l'anhydride trifluoracétique les 4 méthyles sont devenus équivalents ainsi que les deux protons de $-CH_2F$. Notons encore que le spectre réalisé avec une fraction un peu moins pure n'a donné qu'un doublet de doublets centré vers 268 Hz, $^3J_{HH} \approx 3,8$ Hz (comme avec l'anhydride trifluoracétique) et non un doublet de doublet dédoublé comme celui obtenu ci-dessus dans $CDCl_3$ pour les deux protons de $-CH_2F$ et cela aussi bien à 60 qu'à 100 Mc.

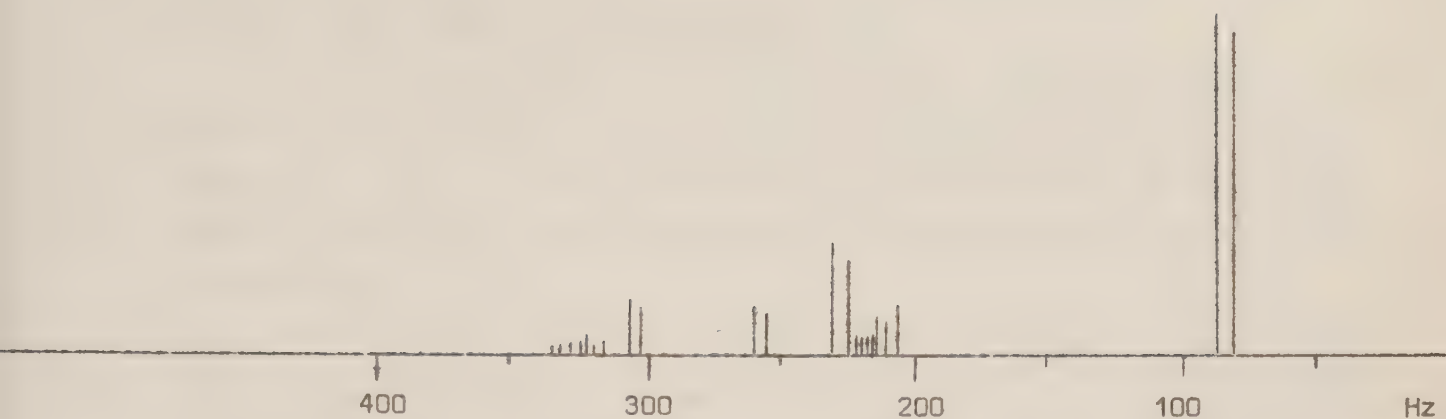


Schéma 7 - Diisopropylamino-1 fluoro-3 propanol-2 (60 Mc, $\text{CDCl}_3 + (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$)

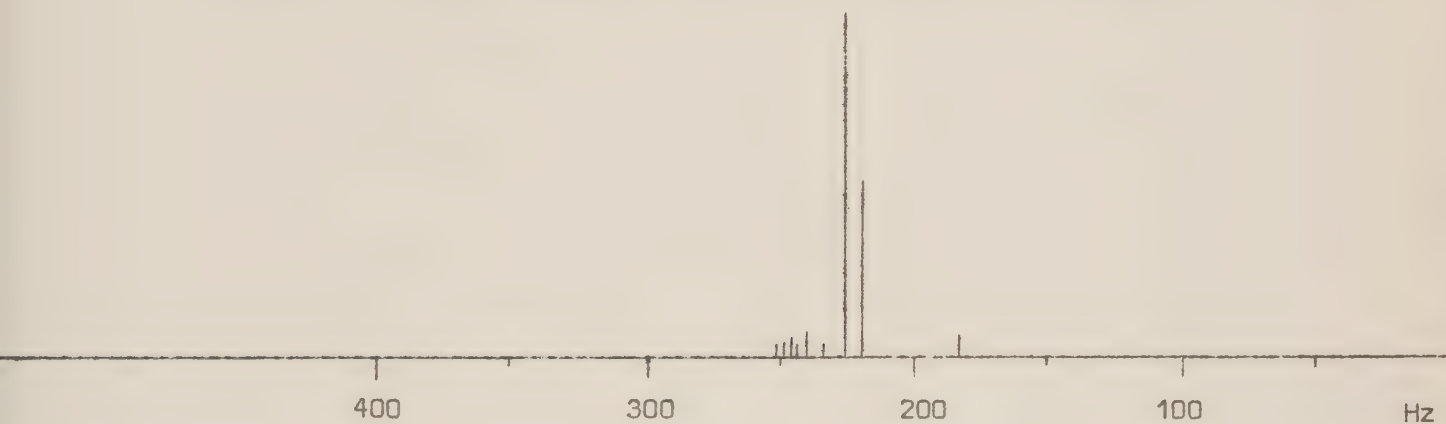


Schéma 8 - Dichloro-1,3 propanol-2 (60 Mc, CDCl_3)

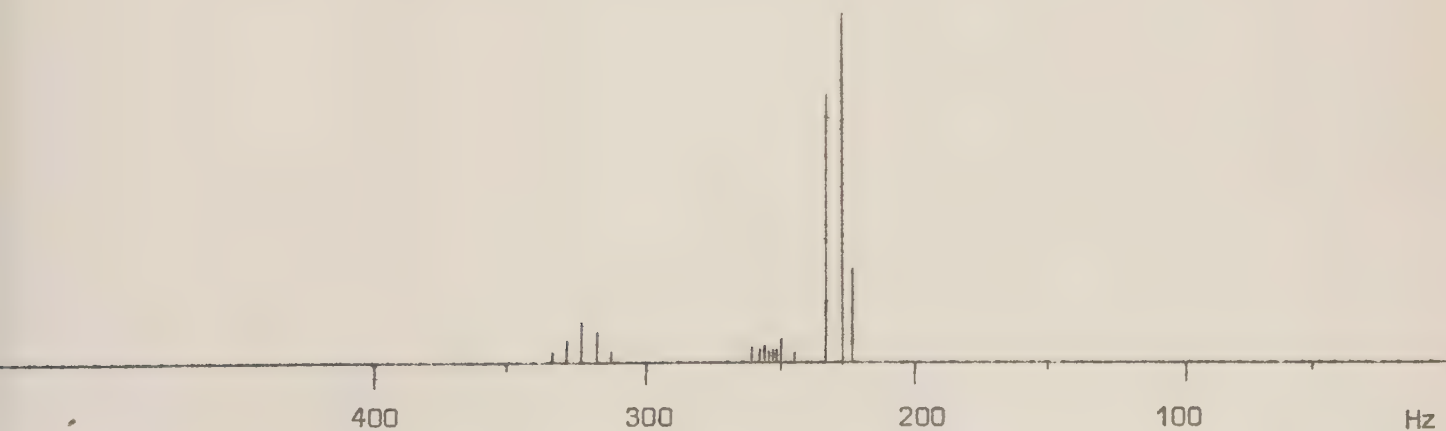


Schéma 9 - Dichloro-1,3 propanol-2 (60 Mc, $\text{CDCl}_3 + (\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$)

Il est probable qu'une étude à différentes températures permettrait d'obtenir des résultats intéressants et de préciser ces résultats.

d) - dichloro-1,3 propanol-2 31

Le spectre de RMN (CDCl_3) (schéma 8) de ce composé présente un massif de 175 à 190 Hz correspondant au proton de l'hydroxyle, un doublet centré vers 222 Hz, $^3J_{\text{HH}} \approx 4,5$ Hz correspondant aux quatre protons de $-\text{CH}_2\text{Cl}$, et enfin un massif compris entre 230 et 255 Hz correspondant au proton en α de l'hydroxyle.

L'addition d'anhydride trifluoracétique (schéma 9) simplifie le doublet des méthylènes (il est centré vers 229 Hz et $^3J_{\text{HH}} \approx 5,1$ Hz) et déplace le massif (qui devient un multiplet bien résolu), correspondant au proton en α de l'hydroxyle entre 310 et 335 Hz.

DEUXIEME CHAPITRE - PREPARATION DE FLUOROALCOOLS A PARTIR D'EPOXYDES-1,2 DE COMPOSES CYCLIQUES

I - Epoxydes de limonène

a) - avec l'acide fluorhydrique

L'action de l'acide fluorhydrique anhydre sur l'époxyde de limonène conduit à l'obtention d'un mélange de plusieurs produits. Nous avons rassemblé toutes les fractions (résultant de plusieurs réactions) distillant entre 100 et 113° sous 12 mm. Malheureusement le fluoroalcool est instable et il se décompose à la rectification même sous un vide poussé. Néanmoins nous l'avons obtenu avec un faible rendement (10 à 15% et avec une pureté d'environ 83 % (évaluée en CPV)). C'est le fluoro-1 néodihydrocarvéol 34.

Déjà peu stable à la distillation, il se conserve mal et se résinifie après quelques jours. Néanmoins il a été possible d'obtenir des dérivés cristallisés tels que les *p*-nitro- et dinitrobenzoates. De plus par oxydation de l'alcool, on n'a pas pu obtenir la cétone correspondante.

Le spectre de RMN (CCl_4) présente un doublet centré vers 79 Hz $^3J_{\text{FH}} \approx 22,5$ Hz correspondant aux 3 protons d'un méthyle géminé avec un fluor et un multiplet centré vers 225 Hz correspondant au proton en α d'un hydroxyle.

En milieu cétonique, l'acide fluorhydrique réagit sur l'époxyde de limonène pour donner la dihydrocarvone 45 avec un rendement de 30 %. On n'a pas comme avec l'épichlorhydrine identifié de cétal.

b) - avec les fluorhydrates d'amines

Le mélange des époxydes de limonène *cis* 8 et *trans* 9 en proportion 1 : 1 fournit un mélange essentiellement formé de deux composés facilement séparables par distillation soignée et dans le rapport voisin de 2 : 3.

Le composé dont le temps de rétention en CPV est le plus court est l'alcool fluoré 33. Son spectre de RMN (CCl_4) se caractérise par un doublet centré vers 258 Hz correspondant au proton en α du fluor, $^2J_{\text{FH}} \approx 49$ Hz. Le signal correspondant aux deux protons méthyléniques en 9, un multiplet relativement fin à 282 Hz, se superpose à la partie la plus déblindée du doublet centré à 258 Hz.

Il est intéressant de remarquer que le signal correspondant au méthyle en 1 apparaît sous la forme d'un doublet centré vers 75 Hz, doublet dû vraisemblablement à un couplage à longue distance avec le fluor, $^4J_{FH} \approx 2,3$ Hz. Des couplages $^4J_{FH}$ ont déjà été observés même lorsqu'il n'y a pas de conformation en W (64). Pour le phényl-1 méthyl-2 fluoro-1 propanol-2, $C_6H_5 - CHF - COH (-CH_3)_2$ un couplage $^4J_{FH} \approx 1,5$ Hz a été observé (65).

Enfin le spectre de RMN de ce composé avec le DMSO comme solvant se caractérise par un singulet à 205 Hz confirmant la présence d'un alcool tertiaire (66). Il s'agit du fluoro-2 *p*-menthène-8 ol-1 33.

L'ouverture des époxydes de limonène a été bien étudiée, en particulier par ROYALS et LEFFINGWELL (26). Ces derniers, traitant le mélange d'époxydes par l'acide acétique en présence d'acétate de sodium ont obtenu le (+) acétoxy-1 néodihydrocarvéol 39 formé normalement par ouverture diaxiale de l'époxyde *cis* du limonène 8 alors que l'époxyde *trans* 9 conduit à la formation d'un mélange d'acétate de l'hydroxy-1 néodihydrocarvyle 44 et d'acétoxy-1 néoisodihydrocarvéol 42 dans le rapport 9 : 1. La pyrolyse de 39 conduit à un mélange de *trans* carvéol 40, de (+) *trans* *p*-menthadiène-1 (7) ol-2 (*trans* isocarvéol) 41 et des (+) dihydrocarvones isomères 45. La pyrolyse de 42 conduit à un mélange de *cis* carvéol 43 et des (+) dihydrocarvones isomères 45.

Le composé 33 correspond à l'ouverture diaxiale de l'époxyde *trans* 9 tout comme 44. Toutefois nous n'avons pas isolé de composé résultant d'une ouverture diéquatoriale c'est-à-dire d'un composé du type 42, à savoir un fluoro-1 néoisodihydrocarvéol, à moins que ce ne soit les 2 % environ d'impureté qui n'ont pu être isolés et dont le temps de rétention en CPV est compris entre celui des deux composés obtenus.

A partir de l'époxyde *trans* obtenu pur selon la méthode de NEWHALL (36) mentionnée plus haut nous avons obtenu le fluoro-2 *p*-menthène-8 ol-1 33 par action du fluorhydrate de diisopropylamine, en même temps qu'une petite quantité de fluoro-1 dihydrocarvéol (dans le rapport 4 : 1) dont la configuration n'a pas été précisée en raison des faibles quantités mises en jeu.

Le deuxième composé principal dont le temps de rétention est nettement supérieur à celui de 33 est identifié comme étant le produit d'ouverture diaxiale de l'époxyde *cis* 8 par l'acide fluorhydrique (analogue à 39). Il s'agit du fluoro-1 néodihydrocarvéol 34.

Son spectre de RMN dans le DMSO se caractérise par un doublet centré vers 297 Hz, $J \approx 4,5$ Hz, ce qui confirme la présence d'une fonction alcool secondaire (66).

Ce composé 34 déjà décrit lors de la réaction avec l'acide fluorhydrique est beaucoup plus instable que 33 sans doute à cause de son fluor tertiaire et aussi plus instable que son homologue saturé en 8-9 sans doute à cause de sa double liaison. Déjà à la distillation et également si on l'abandonne quelques temps à température ambiante il se décompose en perdant HF et on obtient la dihydrocarvone que l'on a identifiée par comparaison du temps de rétention en CPV avec celui d'un échantillon authentique et par ses dérivés cristallisés. Cette réaction d'élimination a également été observée avec les époxydes de carvomenthène (voir p. 40).

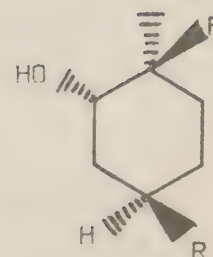
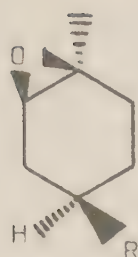
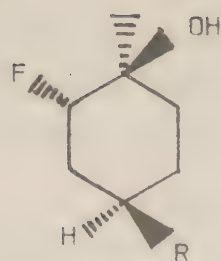
A partir de 34 et par action du réactif de JONES nous avons essayé mais sans succès, d'accéder à la fluorocétone correspondante. Le chromatogramme en CPV des produits de la réaction indique la disparition totale du fluoro-1 néodihydrocarvéol 34 en même temps que l'apparition de deux pics très voisins que l'on pourrait attribuer à la formation de fluoro-1 dihydrocarvone 46 et de dihydrocarvone par départ d'acide fluorhydrique. Les proportions de ces deux composés étant les mêmes nous n'avons pas tenté de les séparer.

II - Epoxydes de carvomenthène

a) - avec l'acide fluorhydrique anhydre en solution étherée

Les époxydes de carvomenthène sont les premiers produits de la série terpénique auxquels nous nous sommes adressés lorsque nous avons étudié l'action de l'acide fluorhydrique sur les époxydes. Nous avons pensé qu'ils seraient stables puisqu'ils ne possèdent pas de double liaison et qu'ils permettraient ainsi, d'atteindre facilement le fluoroalcool correspondant.

Or les produits de la réaction de l'acide fluorhydrique en milieu étheré sont complexes. La chromatographie en phase vapeur semble indiquer l'existence de 6 produits différents dont les points d'ébullition sous vide sont compris dans un intervalle de 10° . Nous avons rassemblé trois fractions distillant au-delà de 100° sous 12 mm et les avons soumises à distillation fractionnée. Des déterminations d'indice d'acétyle et de saponification ont permis de distinguer les fractions les plus riches en fluoroalcool. Nous


 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$

33

9

8

34

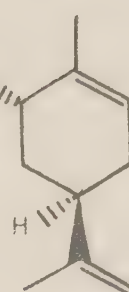
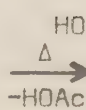
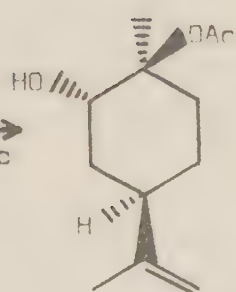
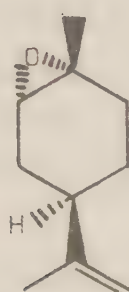
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

37

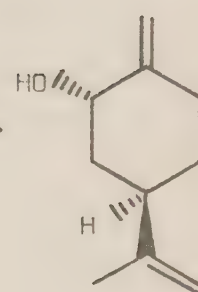
36

35

38



+



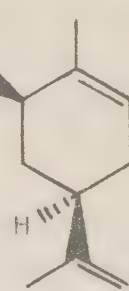
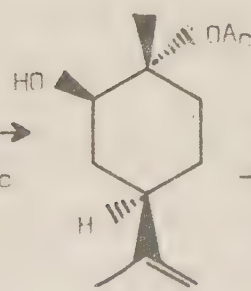
+ 45

8

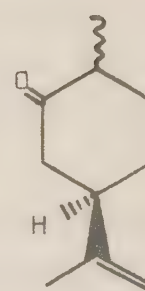
39

40

41



+

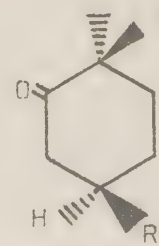
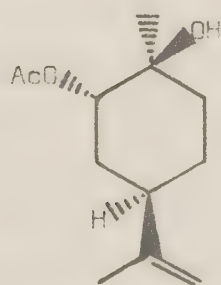
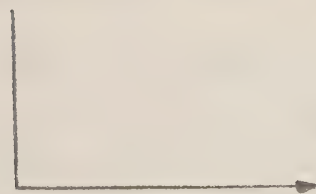


9

42

43

45


 $\text{R} = \text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$
 $\text{R} = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

avons obtenu avec un rendement de 20 à 30 % un fluoroalcool liquide de pureté acceptable. Les pourcentages d'analyse (donnés en partie expérimentale) de carbone et d'hydrogène correspondent bien à ceux d'un fluoromenthanol. Par contre, le pourcentage de fluor est égal à 80 % du fluor attendu.

La valeur de l'indice d'acétyle (289 pour 322 calculé) semble indiquer que le fluoroalcool attendu a une fonction alcool secondaire. Ceci est vérifié par la formation d'une cétone obtenue par oxydation de l'alcool. De plus on a pu obtenir les *p*-nitrobenzoate et dinitro-3,5 benzoate de l'alcool. Enfin les spectres de RMN (CCl_4) de l'alcool et du *p*-nitrobenzoate présentent chacun un doublet : 67 - 89,5 Hz pour le premier, 68,5 - 90 pour le second. La différence de 21,5 Hz correspond au couplage spin-spin proton fluor du méthyle porté par le carbone 1. Le fluoroalcool ainsi obtenu est donc le fluoro-1 néocarvomenthol (fluoro-1 *p*-menthanol-2) 38 et la cétone, le fluoro-1 carvomenthone 47.

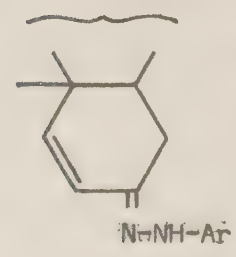
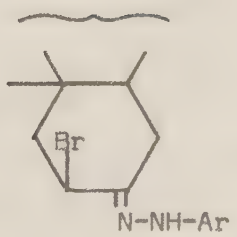
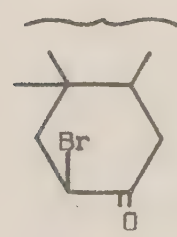
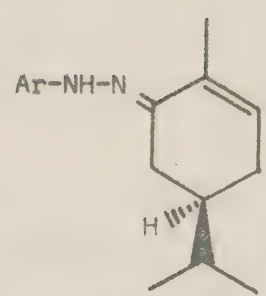
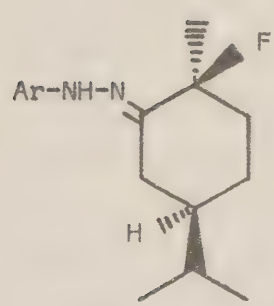
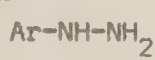
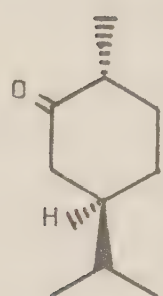
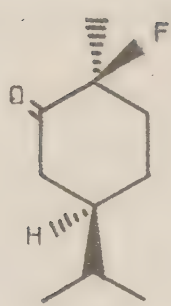
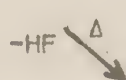
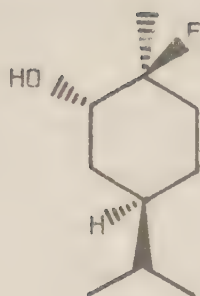
Les fluorocarvomenthols 38 et fluorocarvomenthones 47 actifs et racémiques ont été obtenus à partir des époxydes actifs et racémiques.

L'oxydation sulfochromique fournit un produit d'oxydation cétonique puisqu'on en tire facilement une dinitro-2,4 phénylhydrazone. Il y a lieu de remarquer que le fluor est plus labile dans la cétone 47 que dans l'alcool 38 ; par simple chauffage vers 130° la dinitro-2,4 phénylhydrazone jaune 48 de la fluoro-carvomenthone perd HF et se transforme en la dinitro-2,4 phénylhydrazone rouge de la carvotanacétone 49.

Un exemple d'élimination tel que 38 donne 50 est mentionné par ROYALS et LEFFINGWELL (26) qui, par pyrolyse du composé 39 homologue dérivé du limonène de 38, obtiennent en plus du *trans* carvéol 40 les dihydrocarvones isomères 45 homologues de 50.

Enfin des exemples d'élimination ont été signalés dans la série des stérols. Les dinitro-2,4 phénylhydrazones des cétones α -bromées, telles que 51, perdent BrH par chauffage de quelques minutes dans l'acide acétique en présence d'une base très faible comme la dinitro-2,4 phénylhydrazine (67). Des résultats analogues s'observent avec les oximes et les semicarbazones.

Il est cependant possible de minéraliser le fluor du fluoro-1 néocarvomenthol par chauffage à reflux de ce dernier en présence de potasse



glycolique. Le résultat de cette saponification est inattendu : on obtient avec un très mauvais rendement, il est vrai, un liquide dont dérive très facilement une dinitro-2,4 phénylhydrazone bien connue : celle de la carvomenthone 50.

La formation de carvomenthone dans nos conditions opératoires s'explique mal. On comprendrait le retour du fluoroalcool à l'époxyde. Mais l'isomérisation des époxydes en cétones s'observe généralement sous l'influence de réactifs acides et non des bases. On peut admettre ici que c'est la chaleur qui provoque l'isomérisation (à la distillation ou à la purification en CPV préparative la formation de cétone est déjà observée). Une autre hypothèse serait soit l'existence d'une forme *cis* du fluoroalcool dans l'alcool brut, soit sa formation par suite d'une isomérisation au cours de la réaction.

b) - avec les fluorhydrates d'amines

Le mélange des époxydes *cis* 35 et *trans* 36 de carvomenthène en proportion 1 : 1 tout comme les époxydes de limonène, fournit par action du "fluorhydrate de triéthylamine" un mélange formé essentiellement de deux composés en proportion 1 : 2 facilement séparables par distillation soignée.

Le composé dont le temps de rétention en CPV est le plus court est l'alcool fluoré 37 ; c'est-à-dire le fluoro-2 *p*-menthanol-1. Son spectre de RMN (CCl_4) se caractérise par un doublet centré vers 255,5 Hz, $^2J_{\text{FH}} \approx 48$ Hz, représentant le proton en α du fluor. Le méthyle en 1 apparaît sous la forme d'un doublet centré vers 74 Hz, doublet dû vraisemblablement à un couplage à longue distance avec le fluor, $^4J_{\text{FH}} \approx 2,4$ Hz.

Le composé dont le temps de rétention est le plus long est identifié comme étant le fluoro-1 néocarvomenthol 38 déjà décrit ci-dessus. Son spectre de RMN (CCl_4) se caractérise par un doublet centré vers 69 Hz, $^3J_{\text{FH}} \approx 22,5$ Hz correspondant au méthyle en 1 placé en α du fluor et par un multiplet centré vers 221,5 Hz correspondant au proton en α de l'hydroxyle.

L'action de la potasse glycolique sur le fluoro-1 néocarvomenthol ayant conduit, précédemment à la formation assez inattendue de carvomenthone, nous avons repris cette réaction. Si l'on chauffe une fraction contenant 66 % de fluoro-2 *p*-menthanol-1 37, 32 % de fluoro-1 néocarvomenthol 38 et 2 % d'impuretés environ ^(†), pendant 15h avec de la potasse glycolique on obtient

(†) - fraction (1) $Eb_{12} = 90-100^\circ$ (cf. partie expérimentale page 92)

un mélange composé (en CPV) d'environ 50 % d'époxydes, 9 % de 37, 38 % de 38 plus 3 % d'impuretés (dont 1 à 2 % de carvomenthone). Il faut remarquer que la réaction n'est pas totale et que paradoxalement le fluoro-1 néocarvomenthol 38 disparaît moins vite que le fluoro-2 *p*-menthanol-1 37.

La même fraction chauffée 2 h avec de la lessive de soude éthanolique ne conduit qu'à l'époxyde, il ne subsiste guère plus de 2 % de 37 et 1 % de 38.

Cette dernière réaction est plus rapide que la précédente et le temps de chauffage excessif nécessaire avec la potasse glycolique pour arriver à minéraliser tout le fluor pourrait bien expliquer la formation de carvomenthone.

Enfin si, toujours la même fraction, est chauffée **sans** solvant pendant 1/4 d'heure, la température du bain d'huile ne dépassant pas 130° il ne se passe pratiquement rien, par contre 30 minutes de chauffage à 170-180° (à reflux), provoquent la disparition presque totale des fluoroalcools (CPV). Il se forme environ 11 % d'époxydes et 88 % de carvomenthone. Il subsiste encore 1 à 2 % de fluoro-2 *p*-menthanol-1 37. Toutefois ce dernier ne devrait pas donner de carvomenthone, à moins qu'il ne donne l'époxyde *trans* et que celui-ci ne soit isomérisé en cétone par l'acide fluorhydrique qui se dégage. Ceci n'a pas été prouvé et l'étude de cette transposition doit faire l'objet d'une étude ultérieure.

III - Epoxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane racémique

Nous avons vu que l'époxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane traité par HF anhydre selon le mode opératoire utilisé pour les stéroïdes ne conduisait qu'à la méthyl-2 cyclohexanone (32) (cf. p. 10). Toutefois si l'on traite ce même époxyde par le "fluorhydrate de diisopropylamine" on obtient un mélange de deux fluorhydrines 52 et 53 avec un rendement de 60 à 70 % et dans les proportions 1 : 2

Les deux composés d'abord séparés par distillation sont purifiés finalement par CPV préparative. L'alcool secondaire a un temps de rétention supérieur à celui de l'alcool tertiaire.

Le spectre de RMN (CDCl_3) du fluoro-2 méthyl-1 cyclohexanol 52 se caractérise par un doublet centré vers 263 Hz avec $^2J_{\text{FH}} \approx 49,5$ Hz et correspondant au proton géminé avec le fluor. De plus le signal du méthyle apparaît sous la forme d'un doublet centré vers 76 Hz, et pour lequel

$^4J_{FH} \approx 1,7$ Hz, couplage à longue distance avec le fluor déjà observé pour les fluorhydrines du limonène et du carvomenthène (cf. p. 37 et 42).

Le spectre de RMN ($CDCl_3$) du composé 53, le fluoro-2 méthyl-2 cyclohexanol, se caractérise par un doublet centré vers 82 Hz correspondant au méthyle avec une constante de couplage $^3J_{FH} \approx 23,5$ Hz.

La formation des deux fluorhydrines 52 et 53 donne un argument supplémentaire en faveur d'un équilibre entre les deux conformations de l'époxyde (cf. p. 15). Le fluorhydrate réagit sur la forme "trans" 10 pour conduire au fluoro-2 méthyl-1 cyclohexanol 52 alors que la forme "cis" 11 conduira au fluoro-2 méthyl-2 cyclohexanol 53. Etant donné que l'on obtient deux fois plus de 53 que de 52 on peut penser, à condition que les deux espèces réagissent intégralement (et cela confirme l'existence de cette sorte de "triplet" dans le spectre RMN de l'époxyde) que l'époxyde "trans" 10 n'existe pas à plus de 30 %.

La stabilité des deux fluorhydrines est très différente. Si le fluoro-2 méthyl-1 cyclohexanol 52 est stable ⁽⁺⁾ par contre son isomère 53 est très instable. Il se décompose spontanément en 4 ou 5 jours à température ambiante (néanmoins il peut être conservé au réfrigérateur) en perdant HF et en se colorant fortement en brun foncé. Un tel produit de décomposition, neutralisé par une solution de carbonate de sodium, livre après extraction à l'éther un composé cétonique dont la formation en CPV préparative lors de la purification des deux fluorhydrines a également été observée. La cétone ainsi obtenue a été identifiée par comparaison de son spectre IR avec celui d'un échantillon authentique de méthyl-2 cyclohexanone et par sa dinitro-2,4 phénylhydrazone.

Malgré son instabilité le fluoro-2 méthyl-2 cyclohexanol 53 donne lieu à la formation de dérivés cristallisés. Un p-nitrobenzoate et un dinitro-3,5 benzoate dont les analyses correspondent au produit obtenu ont pu être préparés.

Théoriquement il est possible d'oxyder le fluoro-2 méthyl-2 cyclohexanol 53 pour essayer d'obtenir la cétone fluorée correspondante. En traitant une fraction riche en 53 par le réactif de JONES on obtient un composé cétonique qui livre une dinitro-2,4 phénylhydrazone jaune. Malheureusement

(+) - chauffé trois quarts d'heure à reflux vers 180°, il est retrouvé intact.

cette dinitro-2,4 phénylhydrazone devient rouge très rapidement lorsqu'on essaie de la recristalliser. Cette coloration rouge caractéristique des cétones α - β éthyléniques semble indiquer la formation finale de la dinitro-2,4 phénylhydrazone de la méthyl-2 cyclohexène-2 one (cf. p.40). Cette oxydation ne permettant pas d'obtenir facilement la cétone fluorée (comme l'on pouvait d'ailleurs le prévoir) n'a pas été poursuivie.

IV - L'époxyde d' α -pinène

a) - avec l'acide fluorhydrique

L'époxyde d' α -pinène réagit avec l'acide fluorhydrique en solution étherée pour donner un mélange d'au moins six produits différents. La détermination des indices d'acétyle et de saponification permet de situer le fluoroalcool dans les queues de la distillation.

Utilisant l'époxyde actif, aussi bien que le racémique, et ayant groupé les distillats de plusieurs réactions analogues, nous avons procédé à la rectification des fractions de point d'ébullition supérieur à 100° sous 12 mm.

Le fluoroalcool bien que plus stable que le fluoro-1 néodihydrocarvéol 34, a néanmoins tendance à se résinifier lorsque sa concentration est importante (au moment de la rectification des fractions bouillant au-delà de 110°). A partir d'un produit brut obtenu avec un rendement de 60 % on n'arrive au fluoroalcool propre qu'avec un rendement de 30 % seulement.

Il est possible de suivre la purification à l'aide de la chromatographie en phase vapeur associée à la spectrographie IR. Le spectre IR de l'impureté principale, qui est plus volatile que la fluorhydrine et que nous n'avons pas cherché à identifier se caractérise par une bande d'absorption intense vers 1660 cm^{-1} . Pour une fraction de tête passant vers 110°, le spectre IR montre une très nette bande d'absorption vers 1660 cm^{-1} et la chromatographie en phase vapeur indique deux pics d'intensité sensiblement égale. Pour la moins volatile des fractions, qui correspond au fluoroalcool, la bande d'absorption vers 1660 cm^{-1} a totalement disparu et la chromatographie en phase vapeur n'indique plus qu'un seul pic.

L'opération a été menée sur un époxyde actif et sur le racémique.

Les fluoroalcools dont les spectres IR sont identiques ont donné des *p*-nitro- et dinitrobenzoates cristallisés. Les fluoroalcools ont été oxydés, les cétones obtenues ont donné des dinitro-2,4 phénylhydrazones, oximes et semicarbazones. Ces cétones sont d'ailleurs très instables et se résinifient rapidement.

Le fluoroalcool isolé est un fluorocarvotanacétol 57 (fluoro-8 *p*-menthène-1 ol-6). Son spectre de RMN présente un signal à 339 Hz correspondant à un proton nécessairement fixé sur une double liaison. L'hydrogène fixé sur le même carbone que l'hydroxyle donne un signal à 240 Hz. Enfin les deux méthyles du groupement isopropyle donnent un signal dédoublé par couplage spin-spin proton-fluor à 91,5 Hz et 69,5 Hz séparés par conséquent par 22 Hz.

L'alcool obtenu a été oxydé en fluorocarvotanacétone 59 qui a tous les caractères d'une cétone α - β éthylénique : absorption dans l'UV à 235 nm pour la cétone, 379 pour la dinitro-2,4 phénylhydrazone et 263 pour la semicarbazone.

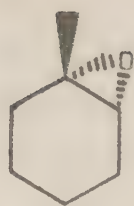
b) avec les fluorhydrates d'amines

L'action du "fluorhydrate de triéthylamine" sur l'époxyde de (-) α -pinène 14 conduit à un mélange de plusieurs produits répartis en deux fractions principales : l'une renferme des aldéhydes, l'autre des alcools.

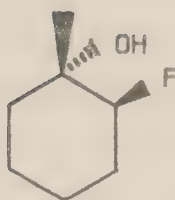
Il est bien connu que l'époxyde d' α -pinène peut subir dans certaines conditions une transposition de Wagner-Meerwein conduisant à des composés à 5 carbones du type campholénique. Ainsi l'époxyde d' α -pinène par action avec des acides de Lewis (ZnBr_2 , BF_3 ...) (68) (69) avec des acides organiques (75) et minéraux (69), et même par isomérisation sur alumine active (79) conduit à l'aldéhyde campholénique 55 en même temps qu'à d'autres composés. De plus la réduction par LiAlH_4 de l'époxyde d' α -pinène (71) (72) fournit un mélange de *trans* pinocarvéol, de bornéol et d'alcool campholénique.

KING et FARBER (73) ont converti l'époxyde d' α -pinène avec l'acide *p*-toluènesulfonique et la quinaldine en 30 % d'une fraction aldéhydique et 70 % d'hydrocarbures. Ils ont montré en outre que ce que l'on considérait le plus souvent comme étant de l'aldéhyde α -campholénique n'était en fait qu'un mélange des deux aldéhydes 54 et 55 dans les proportions 3 : 17. Les premiers, ils ont isolés et décrits ces deux aldéhydes.

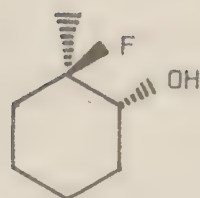
Nous pouvons donc, nous attendre à obtenir de tels composés et en fait la fraction aldéhydique se compose de deux produits, dans la proportion



10 et 11



52



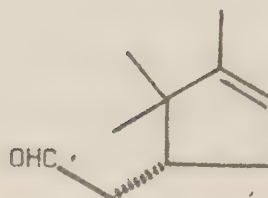
53



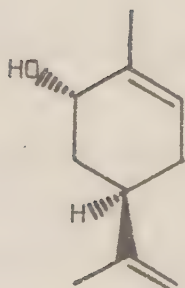
14



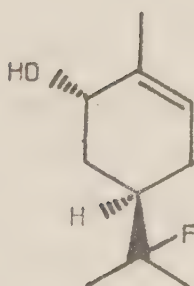
54



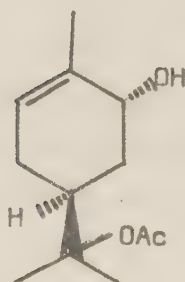
55



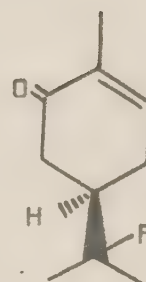
56



57



58



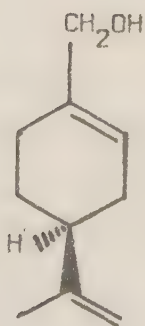
59



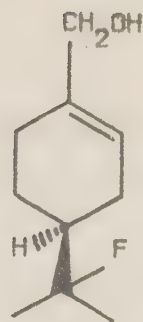
17



60



61



62



63

1 : 6 (4 et 25 %), qui ont été très facilement purifiés par CPV préparative.

Ces deux aldéhydes ont été identifiés par leurs spectres et quelques dérivés cristallisés. Il s'agit du triméthyl-2,2,4 cyclopentényl-3 acétaldéhyde 54 et du triméthyl-2,2,3 cyclopentényl-3 acétaldéhyde 55 ou aldéhyde α -campholénique dont la configuration a été précisée (74).

Il a été montré que l'action des acides organiques et minéraux sur l'époxyde d' α -pinène conduisait non seulement à des transpositions mais encore à l'ouverture du cycle butanique pour donner des composés cyclohexéniques. ROYALS et LEFFINGWELL (75) ont étudié la réaction de l'époxyde d' α -pinène avec l'acide acétique glacial et l'acétate de sodium. Ils ont obtenu ainsi en plus de 39 % d'aldéhyde campholénique, 19 % de *dl-trans* carvéol 56 et 23 % de *dl-trans* acétoxy-8 *p*-menthène -1 ol-6 58 (monoacétate de sobrérol). Ce dernier composé est converti par saponification en *dl-trans* sobrérol et par pyrolyse en *dl-trans* carvéol.

Notre fraction composée d'alcools renferme deux produits principaux. La CPV préparative permet de les obtenir purs.

Le composé dont le temps de rétention est le plus court est identifié par son spectre de RMN comme étant le *trans* carvéol 56.

Le deuxième alcool est le fluoro-8 *p*-menthène-1 ol-6 57 déjà décrit lors de la réaction de l'acide fluorhydrique anhydre sur l'époxyde d' α -pinène. Les concentrations relatives de ces deux alcools sont de 32 % et 30 % respectivement.

Notons enfin qu'un cinquième composé (environ 7 %) dont le temps de rétention en CPV est compris entre la fraction des aldéhydes et la fraction des alcools a été isolé. Malheureusement il n'a pas été possible de l'identifier en raison des faibles quantités obtenues.

V - Epoxyde de β -pinène

L'époxyde de β -pinène chauffé en présence de "fluorhydrate de triéthylamine" fournit un mélange de cinq produits principaux dont trois seulement ont pu être identifiés jusqu'à présent.

Il faut noter d'abord que l'époxyde de β -pinène est instable et que déjà le seul fait de le passer en CPV à 120° l'isomérisé en myrténol 60 et alcool périllique 61 comme nous l'avons montré en comparant les temps de

de rétention de ces composés à ceux d'échantillons authentiques.

De même l'alumine isomérisé l'époxyde de β -pinène en myrténol (76). Il y a comme avec l'époxyde d' α -pinène des réactions d'isomérisation et des réactions provoquant l'ouverture du cycle butanique pour former des dérivés cyclohexéniques. Il faut donc nous attendre à trouver dans notre mélange réactionnel, myrténol et alcool périllique.

Contrairement au cas des composés étudiés jusqu'à présent il ne nous a pas été possible d'utiliser comme moyen de séparation la CPV préparative. En effet il se produit une décomposition importante et la colonne se sature rapidement. Il a fallu avoir recours à la chromatographie sur colonne de silicagel. Grâce à cette technique il est possible d'obtenir trois produits suffisamment propres pour être identifiés sans ambiguïté.

Le composé dont le temps de rétention est le plus faible est le myrténol 60. Son temps de rétention en CPV est le même que celui d'un échantillon authentique ainsi d'ailleurs que ses spectres IR et de RMN.

Le deuxième composé isolé a un temps de rétention en CPV identique à celui de l'alcool périllique 61. De plus les spectres de RMN et IR sont identiques.

Enfin le composé dont le temps de rétention est le plus élevé est l'alcool fluoré 62. Son identification est assurée par son spectre de RMN (CCl_4). On observe un doublet centré vers 123 Hz correspondant aux deux méthyles en 9 et 10 et pour lequel $^3J_{\text{FH}} \approx 22$ Hz. De plus l'oxydation au réactif de Jones de l'alcool fluoré 62 conduit à un aldéhyde 63 non isolé mais caractérisé par sa dinitro-2,4 phénylhydrazone dont l'analyse est en accord avec la structure de l'alcool fluoro-8 dihydro-8,9 périllique.

Les concentrations relatives des composés 60, 61, 62 évalués en CPV sont approximativement de 19, 26 et 18 %.

VI - Epoxy-8,9 p-menthène-1

Nous avons vu (cf. p. 18) que l'époxydation en -8,9 du limonène fournissait un mélange équi-moléculaire des deux diastéréoisomères 20 et 21. C'est sur ce mélange que l'on a fait réagir le "fluorhydrate de diisopropylamine". Les époxydes sont très stables, et il convient de chauffer fortement.

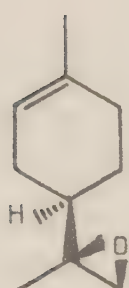
On obtient un mélange de plusieurs produits dont les principaux représentent approximativement 27 et 44 %. Enfin 9 % d'époxydes sont demeurés intacts et le reste, environ 20 %, est constitué de produits divers, en faibles quantités et qui n'ont pas été identifiés.

Tout comme avec les composés obtenus à partir de l'époxyde de β -pinène il n'est pas possible d'utiliser la CPV préparative et là encore, il a fallu faire appel à la chromatographie sur colonne de silicagel.

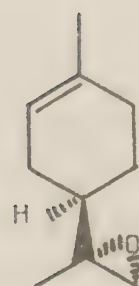
Le premier composé, celui dont le temps de rétention aussi bien en CPV que sur colonne de silicagel est le plus court est l'alcool tertiaire. Comme on est parti du mélange de diastéréoisomères 20 et 21, le composé obtenu est en fait un mélange des deux alcools fluorés 64 et 66. Le spectre de RMN sur HA-100 (CDCl_3) confirme la présence de deux fluorhydrines. En effet il est caractérisé par deux doublets centrés respectivement vers 105 et 110 Hz, et correspondant au méthyle en 10, et chaque doublet correspondant à un isomère (sur A-60 le méthyle en 10 apparaît sous la forme d'un triplet et il faut avoir recours à l'agrandissement pour distinguer les deux doublets). La faible valeur de la constante de couplage, qui est de 2,2 Hz est attribuée à un couplage à longue distance avec le fluor $^4J_{\text{FH}}$, couplage déjà observé avec les fluorhydrines obtenues à partir du limonène, carvomenthène et méthyl-1 cyclohexène. Enfin, centré vers 421 Hz apparaît un doublet de multiplets avec $^2J_{\text{FH}} \approx 48$ Hz et correspondant aux deux protons en α du fluor.

Si l'on admet la présence des deux isomères 64 et 66 chacun de ces multiplets devrait se résoudre en deux doublets, les deux hydrogènes en 9 n'étant pas équivalents. Malgré tous les essais réalisés sur HA-100 et A-60, dans des solvants tels que CDCl_3 , CCl_4 , C_6H_6 , pyrrole, CD_3COCD_3 , nous n'avons pas réussi à avoir mieux que trois signaux à allure de triplets sur HA-100 et dans CDCl_3 . On admet que le signal central résulte de la superposition d'une branche de chacun des deux doublets pour lesquels on a $J \approx 1,9$ Hz et $J' \approx 2,2$ Hz.

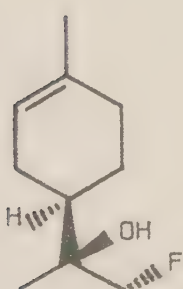
De la même façon le produit ayant le temps de rétention le plus long est un mélange d'alcools primaires fluorés 65 et 67. Le spectre de RMN sur HA-100 (CDCl_3) est caractérisé par deux doublets centrés respectivement à 74,8 Hz et 76,8 Hz et pour chacun desquels $^3J_{\text{FH}} \approx 22,2$ Hz. Ces deux doublets correspondent au méthyle en 10 de chacun des deux isomères, l'attribution n'étant pas faite. La comparaison des spectres sur HA-100 et A-60 permet de



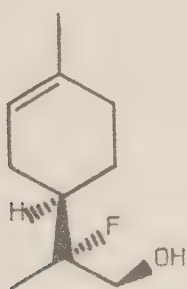
20



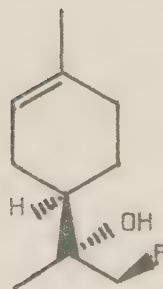
21



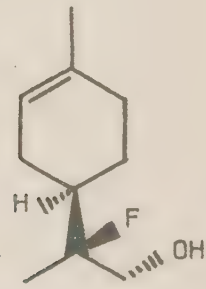
64



65



66



67

distinguer les couplages des déplacements chimiques ⁽⁺⁾. On trouve encore un doublet de multiplets très complexes centré vers 219 Hz et pour lequel $^3J_{FH} \approx 22,3$ Hz correspondant au méthylène d'alcool primaire de chacun des deux isomères. Là encore chaque multiplet pourrait être résolu en deux doublets, mais malgré l'emploi de divers solvants il n'a pas été possible d'y parvenir.

Donc en résumé nous avons obtenu les fluoro-9 *p*-menthène-1 ol-8 64 et 66 isomères et les fluoro-8 *p*-menthène-1 ol-9 65 et 67 isomères. Nous n'avons pas cherché à séparer les composés 64 et 66 ainsi que les composés 65 et 67. Il ne semble pas que cela soit facile, surtout par chromatographie sur colonne. Toutefois nous avons vu (p. 20) que les époxydes 20 et 21 étaient séparables par distillation. Donc il serait possible à partir de l'époxyde 20 d'obtenir 64 et 65 facilement séparables par chromatographie sur colonne et à partir de 21 les diastéréoisomères 66 et 67 également séparables par chromatographie sur colonne.

⁽⁺⁾ - De plus les spectres de deux produits obtenus dans des réactions différentes se distinguent par la hauteur des pics méthyles. Si pour l'un les intensités sont très peu différentes (50 % de chacun des deux isomères) par contre pour l'autre les intensités sont dans le rapport 3 : 1 (75 % et 25 % en chacun des deux isomères).

TROISIEME PARTIE

ETUDE CONFORMATIONNELLE

Si l'on admet que l'ouverture des époxydes est *trans* diaxiale (21), il n'est toutefois pas impossible qu'il s'établisse par la suite un équilibre conformationnel fournissant grâce à des interactions telles que liaisons hydrogènes, un certain pourcentage de conformations diéquatoriales.

Nous nous sommes posés la question de savoir quelles étaient les conformations des fluorhydrines dérivées des époxydes du limonène, du carvo-menthène, et surtout du méthyl-1 cyclohexène-1.

Lors de la séparation des époxydes *cis* 8 et *trans* 9 du limonène nous avons été amenés à préparer les aminoalcools résultant de l'ouverture des époxydes par la diméthylamine. En accord avec TEULON et Mme WYLDE (28) et contrairement à NEWHALL (36), nous avons isolé trois aminoalcools 68, 69, 70 dans les proportions de 33, 17 et 50 % respectivement, à partir du mélange des époxydes *cis* 8 et *trans* 9. Les conformations de ces trois composés ont été étudiées (28) et nous avons profité de ce que nous les avions en notre possession pour étudier la largeur à mi-hauteur du signal correspondant au méthyle 7 (77). La largeur à mi-hauteur du massif correspondant au proton en α de l'hydroxyle ou du groupement diméthylamino peut aussi donner des indications (78).

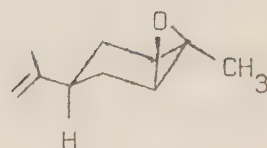
- Aminoalcools dérivés des époxydes *cis* et *trans* du limonène

Les spectres IR dans la région $4000-2500\text{ cm}^{-1}$ de chacun des trois aminoalcools ont été réalisés dans CCl_4 à des concentrations M/10, M/50, M/100 avec des cellules, respectivement de 1 mm, 5 mm et 10 mm d'épaisseur. On vérifie ainsi (28) que l'aminoalcool 68 existe à 90 % dans la conformation A (pour la dilution à M/100 la bande "OH lié" à 3500 cm^{-1} subsiste encore un peu et il y a une bande "OH libre" importante à 3640 cm^{-1} , $\Delta\nu \approx 140\text{ cm}^{-1}$). L'aminoalcool 69 existe totalement dans la conformation A (pour la dilution à M/100, la bande "OH lié" à 3500 cm^{-1} demeure intacte) et enfin le composé 70 existe totalement dans la conformation B (pour la dilution M/100 la bande "OH lié" à 3500 cm^{-1} demeure intacte).

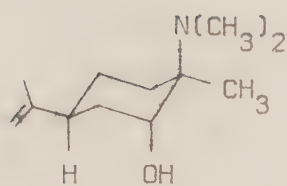
.../...



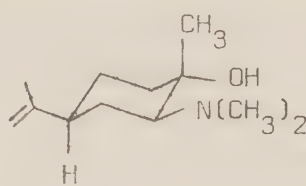
8



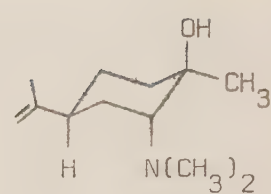
9



68

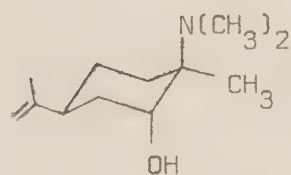


69

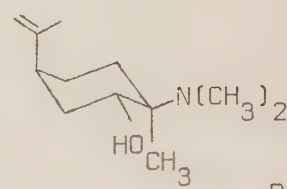


70

68

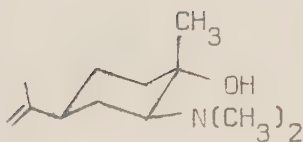


A

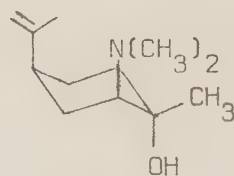


B

69

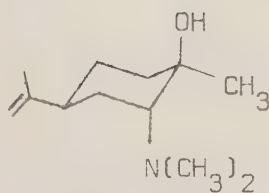


A

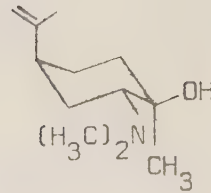


B

70



A



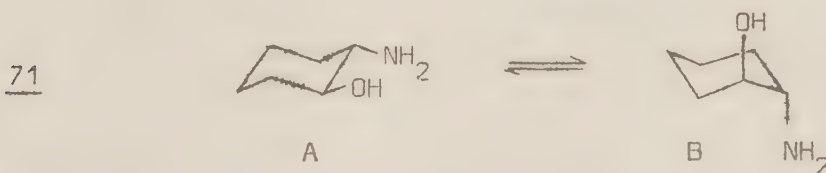
B

Les valeurs de ΔW_H obtenues par mesure ⁽⁺⁾ de la largeur du pic méthyle à mi-hauteur sont de 0,28 Hz pour 68, 0,58 Hz pour 69 et 0,43 Hz pour 70. L'importance des deux dernières valeurs confirme bien la présence d'un méthyle 7 axial alors que la valeur plus faible obtenue pour 68 est bien en accord avec la présence d'un méthyle équatorial.

Par contre la largeur à mi-hauteur du massif correspondant au proton en α de l'hydroxyle ou du groupement diméthylamino est de 9 Hz pour 68 et 8,5 Hz pour 69 et 70, or le proton dans 68 est surtout équatorial alors qu'il est axial dans 69 et 70.

On considère les différences d'enthalpie libre entre les conformères A et B. En prenant comme valeurs moyennes : 0,15 ; 0,80 ; 1,70 ; 2,15 ; 2,1 pour le fluor, l'hydroxyle, le méthyle, l'isopropyle et le groupement diméthylamino (79) on obtient les valeurs ΔG_1 rassemblées dans le tableau II. A chacune de ces valeurs correspond un pourcentage du conformère A.

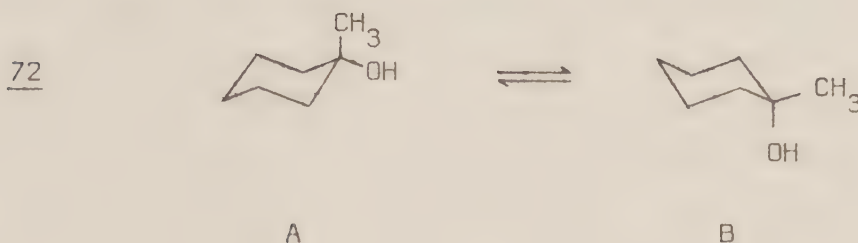
Toutefois les valeurs ΔG_1 obtenues par addition des enthalpies libres attribuées à chaque substituant ne tiennent pas compte des interactions entre substituants en position -1,1 ou -1,2. Certains auteurs (80) ont étudié l'équilibre conformationnel des amino-2 cyclohexanols *trans* et ont trouvé une valeur expérimentale de l'enthalpie libre pour l'équilibre 71 supérieure de 0,6 Kcal. mole⁻¹ à celle calculée en ajoutant les enthalpies libres de chaque groupement. Ils attribuent alors cette valeur de 0,6 Kcal. mole⁻¹ à une interaction diéquatoriale entre les substituants OH et NH₂.



(+) - Les mesures de la largeur à mi-hauteur des signaux de méthyles W_H ont été faites avec des solutions à 10-20 % dans $CDCl_3$ contenant suffisamment de TMS pour que le signal de référence ait une intensité comparable à celle du signal du méthyle étudié, ce qui permet d'obtenir la largeur à mi-hauteur W_H^{TMS} du signal correspondant au TMS.

Toutes les mesures ont été réalisées sur Varian A-60. W_H ainsi que W_H^{TMS} sont obtenus en agrandissant à 50 Hz. Dans ces conditions $\Delta W_H = W_H - W_H^{TMS}$

De plus, d'autres auteurs (81) (82) ont étudié l'équilibre conformationnel du méthyl-1 cyclohexanol afin d'étudier les interactions de substituants-1,1.



UEBEL et GOODWIN (81) ont trouvé que les substituants géminés $-\text{CH}_3$ et $-\text{OH}$ pouvaient être considérés comme un ensemble pour lequel $\Delta G = -0,35 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ au lieu de $\Delta G_{\text{calc.}} = -1,7 + 0,8 = -0,9 \text{ Kcal. mole}^{-1}$.

Si l'on tient compte de ces deux nouvelles valeurs on obtient alors ΔG_2 et à chaque valeur correspond un pourcentage de A (colonne 2). Enfin la colonne 5, notée IR, donne le pourcentage de A obtenu expérimentalement d'après le spectre IR (28) (tableau II).

TABLEAU II

	1	2	3	4	5
Equilibre	ΔG_1 Kcal. mole ⁻¹	A %	ΔG_2 Kcal. mole ⁻¹	A %	IR
68	0,95	83	0,35	64	90
69	3,35	99,8	0,45	99,9	100
70	0,95	83	- 0,20	42	0

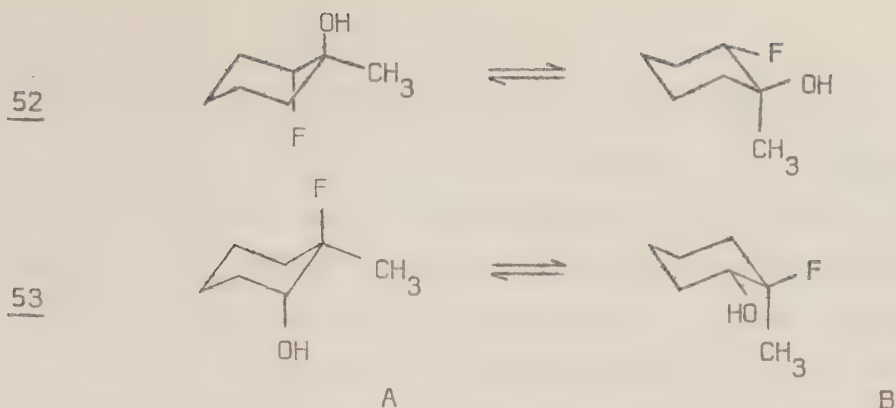
On constate que pour l'équilibre 69 le pourcentage de conformère A correspondant à ΔG_2 est en parfait accord avec le pourcentage trouvé expérimentalement. En ce qui concerne l'équilibre 68 l'introduction de la valeur $-0,6 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ pour l'interaction entre $-N(\text{CH}_3)_2$ et $-\text{OH}$ dans la détermination de ΔG_2 diminue le pourcentage de conformère A par rapport au pourcentage correspondant obtenu avec ΔG_1 . Ceci peut s'expliquer par le fait que l'on n'a pas tenu compte de l'interaction entre les deux substituants géminés $-N(\text{CH}_3)_2$ et $-\text{CH}_3$. On doit alors admettre que l'enthalpie libre attribuée à l'ensemble $-N(\text{CH}_3)_2$ et $-\text{CH}_3$ est supérieure à $+ 0,6 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ alors que $\Delta G (-2,10 + 1,70) = -0,4 \text{ Kcal. mole}^{-1}$.

Enfin pour l'équilibre 70 l'introduction des deux valeurs $-0,60 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ et $+ 0,35 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ dans le calcul de ΔG_2 nous rapproche par rapport à ΔG_1 de la valeur du pourcentage expérimental, ce qui est normal puisque l'on tient compte à la fois de l'interaction entre $-\text{OH}$ et $-\text{CH}_3$ et aussi de l'interaction entre $-\text{OH}$ et $-N(\text{CH}_3)_2$. Néanmoins l'écart qui subsiste encore peut s'expliquer en partie par le fait que l'on a fait un certain nombre d'approximations en particulier en prenant $2,15 \text{ Kcal. mole}^{-1}$, pour l'isopropényle alors que cette valeur est donnée pour l'isopropyle et en prenant $0,60 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ pour l'interaction entre $-N(\text{CH}_3)_2$ et $-\text{OH}$ alors que cette valeur est donnée pour le groupement $-\text{NH}_2$. On pourrait admettre que l'interaction entre $-N(\text{CH}_3)_2$ et $-\text{OH}$ est inférieure à $-0,60 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ ce qui n'est pas en contradiction avec la conclusion pour l'équilibre 68. De plus dans ces 3 équilibres il n'est pas tenu compte des interactions *cis* éventuelles entre $-\text{CH}_3$ et $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$ et $-N(\text{CH}_3)_2$ qui peuvent être essentiellement stériques.

L'interprétation de ces résultats est très complexe et la détermination des ΔG nécessiterait une étude particulière qui n'entraîne pas dans le cadre de notre travail.

- Fluorhydrines dérivées de l'époxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane

Le fluoro-2 méthyl-1 cyclohexanol 52 et le fluoro-2 méthyl-2 cyclohexanol 53 ont été étudiés comme les aminoalcools précédents en IR et RMN.



Les spectres IR ont été réalisés dans CCl_4 , dans les mêmes conditions que les aminocalcools, pour la région $4000\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$. Pour une concentration supérieure à M/100 on observe une bande "OH lié" vers $3460\text{--}3480\text{ cm}^{-1}$ et une bande, au-delà de 3600 cm^{-1} , qui pour les deux fluorhydrines 52 et 53 se présente sous la forme d'un doublet déjà visible sur l'Infracord 337 sans agrandissement particulier.

Lorsqu'on dilue à M/100, la bande à $3460\text{--}3480\text{ cm}^{-1}$ disparaît totalement et le doublet vers 3600 cm^{-1} subsiste. Il est étalé trois fois sur un spectrophotomètre LEITZ à réseaux. Les fréquences correspondantes au doublet sont mesurées pour 52 et 53 (étalonnage à l'aide des bandes de vibration-rotation de la vapeur d'eau).

Composé	$\nu_1\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\nu_2\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\Delta\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$
<u>52</u>	3618	3603	15
<u>53</u>	3633	3615	18

TABLEAU III

Nous avons cherché à expliquer l'origine de ce doublet.

Les fluorhydrines ont été relativement peu étudiées en infrarouge. Toutefois les halogénoéthanol ont fait l'objet de quelques publications au cours de ces dernières années (83) (84) (85), et si, en série cyclique, les chloro-2 cyclohexanols ont attiré l'attention (86) il ne semble pas encore en avoir été de même pour les fluoro-2 cyclohexanols.

Certains auteurs ont observé que la bande de vibration de valence correspondant à "OH libre" des alcools apparaît souvent sous la forme d'un doublet (87) ou d'un pic dissymétrique (88). AARON, FERGUSON et RADER (88)

caractérisent cette dissymétrie (degré de séparation de 15 cm^{-1}) par la mesure de la largeur à mi-hauteur de la bande d'absorption.

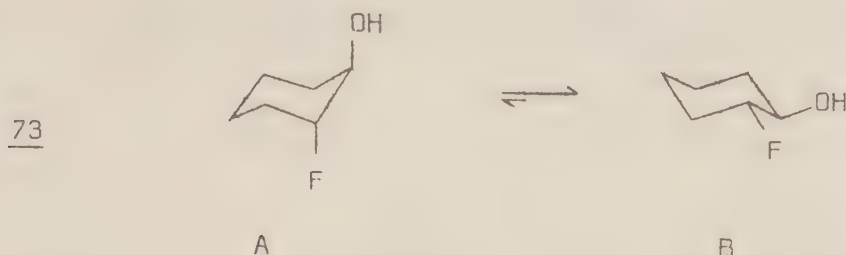
D'après leurs expériences il ressort que la bande d'absorption d'un alcool axial apparaît à une fréquence plus élevée, a un coefficient d'absorption plus grand, la largeur de bande à mi-hauteur est plus faible et la symétrie plus grande que dans le cas de l'épimère équatorial. Ces résultats sont interprétés en faisant intervenir les conformations résultant de la rotation du groupement hydroxyle. Toutefois cette méthode est généralement limitée aux alcools non substitués en position 2, et souvent il est nécessaire de posséder les deux épimères. Par contre J. et S. WEINMAN (87) maintiennent l'hypothèse que le doublet d'absorption infrarouge des hydroxyles libres ($\Delta\nu$ varie de 13 à 40 cm^{-1} dans le cas des stérols) serait dû à une interaction du type $\text{H-O} \dots \text{H-C}$ de nature comparable à celle d'une liaison hydrogène intramoléculaire $\text{O-H} \dots \text{O} = \text{C}$ ou $\text{O-H} \dots \text{halogène-C}$ et de plus faible énergie que celle-ci, de préférence à celle des rotamères à fréquences distinctes.

Citons encore l'utilisation par DYALL et MOORE (89) de la bande de vibration C-O du cyclohexanol et du *trans* t-butyl-4 cyclohexanol pour la détermination de l'équilibre conformationnel du cyclohexanol.

En ce qui concerne les résultats mentionnés dans le tableau III ils pouvaient être interprétés en utilisant l'hypothèse des rotamères à partir de composés diaxiaux mais il paraît normal d'envisager pour des composés aussi peu rigides un certain pourcentage de conformères diéquatoriaux. On pourrait alors admettre que le composé diéquatorial est le siège d'une liaison hydrogène du type $\text{O-H} \dots \text{F-C}$. Le $\Delta\nu$ observé est faible, puisqu'il est de 15 et 18 cm^{-1} . Or il est connu que le $\Delta\nu$ pour les associations du type $\text{O-H} \dots \text{halogène-C}$ diminue de l'iode au fluor. Les valeurs de $\Delta\nu$ mesurées pour les halogénoéthanol sont 46, 38, 32, 15 cm^{-1} pour l'iode, le brome, le chlore et le fluor respectivement. Il ne paraît donc pas absurde d'attribuer la valeur ν_1 au conformère diaxial A et la valeur ν_2 au conformère diéquatorial B des fluorhydrines 52, et 53.

Les pics correspondants à ν_2 ont une intensité légèrement supérieure pour le composé 52 et nettement supérieure pour le composé 53 à celle des pics correspondants à ν_1 .

Le spectre infrarouge du fluoro-2 cyclohexanol 66 qui existe presque totalement sous forme diéquatoriale B, effectué dans les mêmes conditions ne présente qu'une seule bande pour laquelle $\nu_{OH} = 3612 \text{ cm}^{-1}$ que l'on peut comparer aux valeurs de ν_2 .



Le calcul des enthalpies libres pour les équilibres 52, 53, 73 est presque en accord avec ce que l'on trouve expérimentalement.

Pour l'équilibre 52, $\Delta G_1 = + 0,75 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ ce qui correspond à 78 % de conformère A, et $\Delta G_2 = + 0,20 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ (si l'on prend la valeur $+ 0,35 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ pour l'ensemble $-OH$ et $-CH_3$) ce qui correspond à 58 % de conformère A et qui est plus proche de la réalité.

Pour l'équilibre 53, $\Delta G_1 = + 0,75 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ ce qui correspond à 78 % de conformère A ce qui est en désaccord avec la spectroscopie infrarouge puisqu'elle indique selon notre hypothèse que dans cet équilibre il y a plus de conformère B que dans l'équilibre 52.

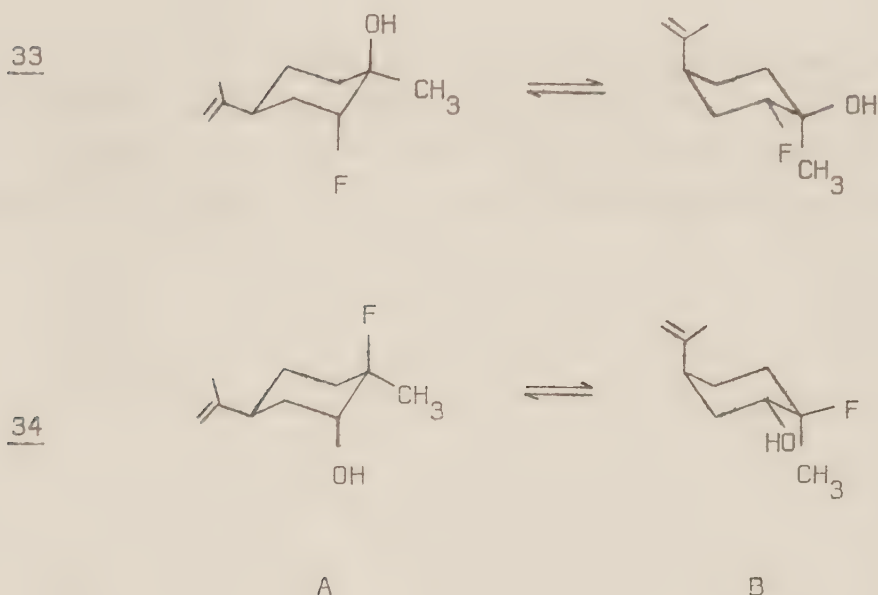
Mais dans ces calculs il n'est pas tenu compte de l'interaction diéquatoriale entre fluor et hydroxyle pour 52 et 53 et en plus, de l'interaction entre le fluor et le méthyle dans 53.

Enfin pour l'équilibre 73 on calcule $\Delta G = -0,95 \text{ Kcal. mole}^{-1}$ ce qui correspond à 83 % de forme diéquatoriale B. Là encore on peut penser que ce pourcentage est plus élevé du fait de la liaison hydrogène possible entre fluor et hydroxyle. Pour le chloro-2 cyclohexanol *trans* BODOT, DAN DICKO et GOUNELLE (86) attribuent à la liaison hydrogène intramoléculaire une énergie de $3,54 \text{ Kcal. mole}^{-1}$.

En RMN la largeur des pics méthyles ainsi que la largeur du proton en α de l'hydroxyle ou du fluor à mi-hauteur ont été mesurées. Pour les composés 52 et 53, la valeur moyenne est de 0,20 Hz pour les pics méthyles alors que la

largeur à mi-hauteur du proton est de 13 Hz pour le fluoro-2 méthyl-1 cyclohexanol 52 et de 25 Hz pour le fluoro-2 méthyl-2 cyclohexanol 53 ce qui est en faveur de l'existence non négligeable d'une forme diéquatoriale encore plus importante pour le composé 53 et en accord avec la spectroscopie infrarouge.

- Fluorhydrines dérivées des époxydes *cis* 8 et *trans* 9 du limonène

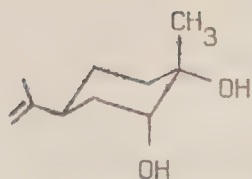
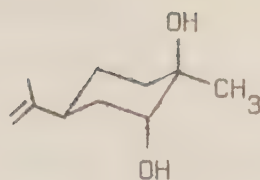
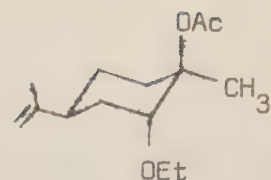


Ces composés ont également fait l'objet d'une étude infrarouge et RMN dans les mêmes conditions que les composés précédents.

Pour une concentration environ M/100 on trouve $\nu = 3615 \text{ cm}^{-1}$ pour 33 et $\nu = 3633 \text{ cm}^{-1}$ pour 34, valeurs tout à fait comparables aux valeurs ν_1 pour 52 et 53 respectivement. Les composés 33 et 34 n'existent pratiquement que sous la forme A, ce qui confirme l'attribution faite à ν_1 , comme fréquence d'"OH libre".

La largeur du pic méthyle à mi-hauteur en RMN est $\Delta W_H = 0,30$ pour 33 et 0,25 Hz pour 34 alors que la largeur du proton est de 6 et 8 Hz respectivement. Ces valeurs sont conformes à des équilibres très fortement déplacés vers A.

.../...

747576

Nous avons comparé ces valeurs à celles obtenues pour l'hydroxy-1 néoisocarvomenthol 74 pour lequel $\Delta W_H \approx 0,50$ Hz et l'hydroxy-1 néocarvomenthyl 75 pour lequel $\Delta W_H \approx 0,30$ Hz. Pour l'éther éthylique de l'acétoxy-1 néocarvomenthol 76 une valeur de 0,30 Hz est observée pour ΔW_H .

QUATRIEME PARTIE

PREMIER CHAPITRE : NOUVELLE PREPARATION DE L'ACIDE OLEUROPEIQUE ACTIF

Disposant déjà des séries périllique et fluoro-8 dihydro-8,9 périllique il était intéressant pour établir des corrélations de configuration d'y ajouter la série hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique. Déjà une partie de cette série a été étudiée dans le laboratoire lors de la synthèse de l'alcool périllique 61. (91) (92).

Par oxydation de l'alcool hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique 78 lui-même obtenu à partir d'époxyde de (-) β -pinène 14 (92) il est facile d'obtenir l'aldéhyde hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique 79, puis de l'oxyder en l'acide correspondant 80.

L'acide hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique 80 ou acide oleuropéique est un produit naturel qu'il est possible de retirer des feuilles, des fruits verts et de l'écorce de l'olivier. C'est un composé lévogyre $(\alpha)_D = -125^\circ$ (93) (94).

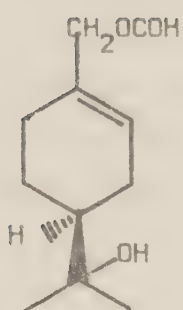
La synthèse totale réalisée par MECHOULAM, DANIELI, MAZUR (94) à partir de l'acide oxo-4 cyclohexanecarboxylique-1 conduit à un acide racémique. Par contre HERZ et WAHLBORG (95) ont obtenu en traitant l'acide nopinique 81, lui-même obtenu à partir de (-) β -pinène, par l'acide bromhydrique un acide oleuropéique relativement actif : $(\alpha)_D = -68,7^\circ$.

Pour notre part, nous avons obtenu à partir d'acide hydroxy-8 périllique un acide dont l'activité optique est très proche de celle de l'acide naturel puisque $(\alpha)_D = -114^\circ$.

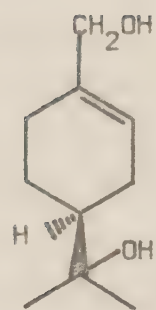
L'aldéhyde hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique n'a pas été purifié mais a été mis en évidence par sa dinitro-2,4 phénylhydrazone.



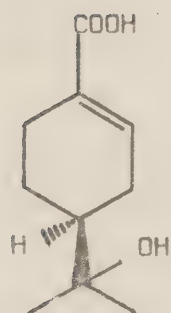
17



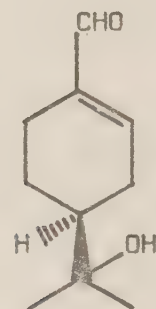
77



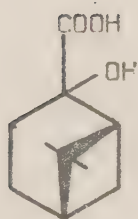
78



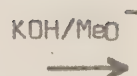
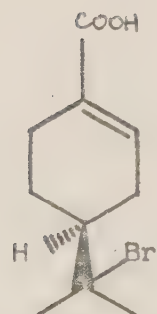
80



79



81



80

DEUXIEME CHAPITRE : LES CORRELATIONS DE CONFIGURATION

Nous avons établi deux tableaux donnant, le premier, les corrélations de configuration correspondant au (-) α -pinène et au (-) limonène (96) et le deuxième, les corrélations de configuration correspondant au (-) β -pinène. Nous y avons fait figurer plusieurs molécules permettant des comparaisons et, pour chaque corps, les rotations moléculaires sont indiquées, soit pour la raie jaune du sodium, soit pour la raie jaune du mercure.

Le fluoro-8 *p*-menthène-1 82 (tableau IV) a été préparé, selon plusieurs voies, par HANACK (97). Le plus fort pouvoir rotatoire signalé par cet auteur est de $-86,9^\circ$ pour le produit de la réaction de l'acide fluorhydrique sur un β -pinène $(\alpha)_D = -17,2^\circ$. Avec un β -pinène de pouvoir rotatoire maximum soit $(\alpha)_D = -22^\circ$ le fluoro-8 *p*-menthène-1 devrait atteindre $(\alpha)_D = -113^\circ$. Sur le tableau IV nous avons donc indiqué la rotation moléculaire correspondant à la valeur effectivement trouvée par HANACK et, en dessous et entre parenthèses, la rotation moléculaire maximum calculée. On a encore fait figurer l' α -terpinéol 83.

Le remplacement d'un hydrogène par un hydroxyle en position 6, dans le limonène, le fluoro-8 *p*-menthène-1 et le terpinéol donne respectivement les carvéols 84 et 85 dont la configuration longtemps controversée a été définitivement établie (98), notre fluorocarvotanacétol 56 et les sobrérols 87 et 88.

Pour préparer le fluorocarvotanacétol, nous sommes partis d' α -pinène $(\alpha)_J = -43^\circ$. Si l'on admet avec la plupart des auteurs un pouvoir rotatoire maximum $(\alpha)_J = -51^\circ$, le fluorocarvotanacétol pourrait atteindre $(\alpha)_J = -171^\circ$ et -294° pour la rotation moléculaire. Il ne paraît pas indispensable de faire cette correction pour la fluorocarvotanacétone puisqu'elle n'a pas été suffisamment purifiée. Les sobrérols 87 et 88 ont été préparés par SCHMIDT (99) à partir d'hydroxycarvotanacétone.

La rotation moléculaire élevée de notre fluoro-8 *p*-menthène-1 ol-6 (ou fluorocarvotanacétol), sa valeur voisine de celles du *trans* carvéol et du *trans* sobrérol confirme la structure *trans* pour le fluorocarvotanacétol. De même les rotations moléculaires du limonène, du fluoro-8 *p*-menthène-1 et du terpinéol sont rapprochées, de même encore celles de la carvone, de la fluorocarvotanacétone et de l'hydroxycarvotanacétone.

TABLEAU IV

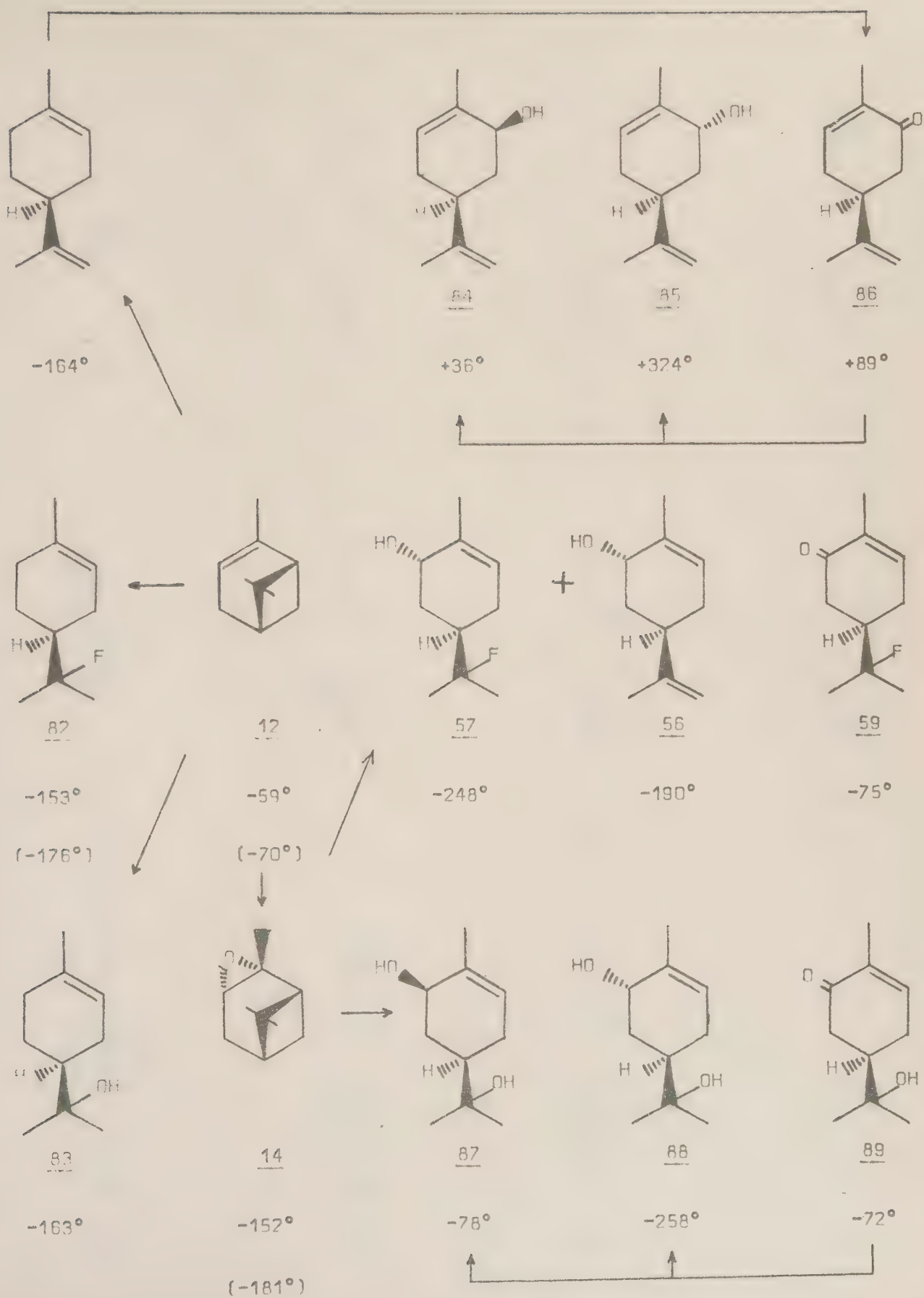
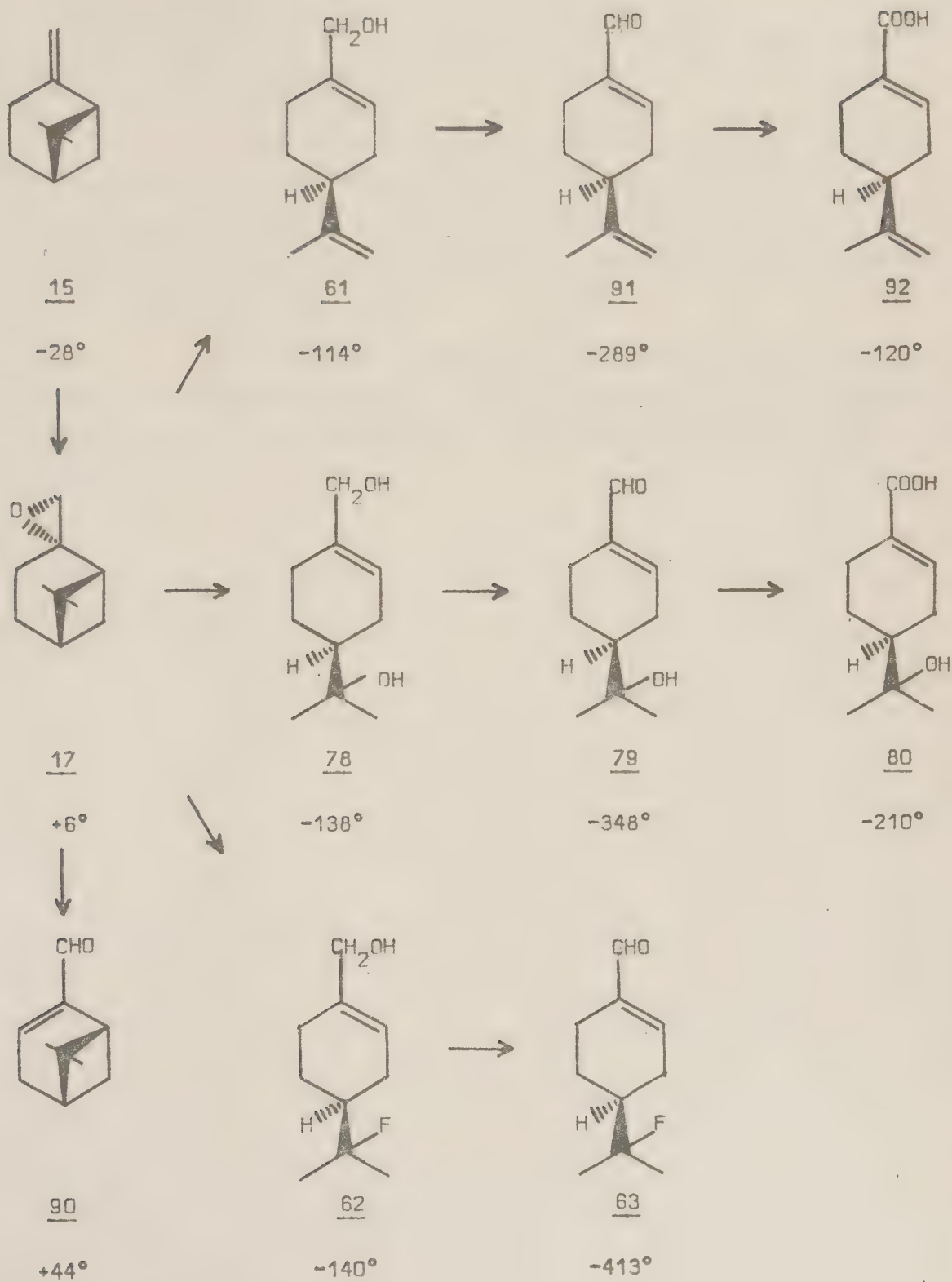


TABLEAU V



Les spectres de RMN confirment encore les structures. Les spectres du *trans* sobrérol 88 et du fluorocarvotanacétol 57 ont un signal correspondant au proton fixé sur le même carbone que l'hydroxyle à 239 et 240 Hz respectivement. D'après ELIEL et coll. (100) un déplacement chimique égal correspond à une conformation semblable.

Le tableau V relie au (-) β -pinène les séries périllique, hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique et fluoro-8 dihydro-8,9 périllique. Pour les aldéhydes, la rotation moléculaire indiquée est celle de leurs dinitro-2,4 phénylhydrazones (faciles à purifier) en solution dans le nitrobenzène. Le myrténal 90 figure encore dans ce tableau.

Les rotations moléculaires des trois séries varient de la même façon et sont comparables pour les alcools entre eux, les aldéhydes et les acides entre eux avec des valeurs qui augmentent du composé périllique au composé fluoré.

CONCLUSION

Notre travail permet d'assurer qu'il est possible d'obtenir des alcools fluorés au départ d'époxydes-1,2 par une technique et avec des moyens simples.

La préparation d'un certain nombre d'époxydes est indiquée et une méthode simple de préparation des diastéréoisomères de l'époxy-8,9, p-menthène-1 a été mise au point. Dans la mesure du possible la stéréochimie des époxydes obtenus a été précisée.

Après avoir d'abord utilisé l'acide fluorhydrique comme agent de fluoration, avec neutralisation en fin de réaction par de l'isopropylamine, nous avons amélioré la méthode des fluorhydrates d'amines en remplaçant l'acide fluorhydrique dont l'emploi toujours délicat nécessite un appareillage spécial, par le "trifluorure de potassium" $KF, 2HF$. On obtient ainsi très facilement des complexes du type " $KF, 2HF, amine$ " que l'on peut préparer, sans les isoler, directement dans l'époxyde.

La préparation de fluorhydrines aliphatiques par action de l'acide fluorhydrique anhydre est particulièrement délicate. Elle n'a pu être réalisée que dans un seul cas : l'époxyde d'isobutylène nous a fourni le fluoro-2 méthyl-2 propanol-1. En série cyclique, par contre, tous les époxydes que nous avons utilisés ont permis d'atteindre les fluoroalcools secondaires correspondants.

L'emploi des complexes du type " $KF, 2HF, amine$ " permet d'obtenir en série aliphatique le chloro-1 fluoro-3 propanol-2 qui n'avait pas été obtenu avec l'acide fluorhydrique anhydre. Néanmoins les fluorhydrines aliphatiques restent plus difficiles à obtenir que les fluorhydrines cycliques.

La purification des alcools fluorés est très délicate en raison, d'une part, de leur relative instabilité à la chaleur, d'autre part, et surtout dans la série terpénique du nombre important de sous-produits qui accompagnent leur formation. Ces sous-produits dont il est nécessaire de les dégager ont été

aussi souvent que possible, isolés et identifiés. Les fluoroalcools tertiaire isomères ont également été isolés et identifiés.

La séparation et la purification des sous-produits et isomères ont été rendues possible par l'emploi de la CPV préparative et de la chromatographie sur colonne.

Les fluoroalcools ont été identifiés grâce, essentiellement à la résonance magnétique nucléaire. De plus les alcools secondaires ont donné lieu à la formation de dérivés cristallisés.

Les alcools secondaires à fluor tertiaire sont relativement instables. Par départ de HF il se forme la cétone saturée correspondante (le fluoro-1 néocarvomenthol conduit à la carvomenthone). Cette transposition devrait faire l'objet d'une étude plus approfondie.

Les cétones obtenues, en général, avec un mauvais rendement, par oxydation sulfochromique de certains alcools, sont encore plus instables que ces derniers. Elles n'ont pas été obtenues pures ; les constantes ne sont données qu'à titre indicatif. Néanmoins ces cétones ont été mises en évidence par formation de dérivés cristallisés.

L'étude conformationnelle des fluorhydrines cyclohexaniques, bien qu'incomplète, montre, grâce aux spectroscopies IR et de RMN que les fluorhydrines monosubstituées peuvent exister en équilibre avec l'isomère diéquatorial alors que les fluorhydrines disubstituées en 1,4 n'existent pratiquement que sous la forme diaxiale.

Utilisant une partie de la méthode de synthèse de l'alcool pinillique mise au point dans le laboratoire, il a été possible de donner une nouvelle préparation de l'acide oleuropéique. Ce dernier entre dans un tableau donnant les corrélations de configuration correspondant au (-) β -pinène. Un autre tableau a été dressé donnant les corrélations de configuration correspondant au (-) α -pinène et au (-) limonène.

CINQUIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

PREMIER CHAPITRE : PRELIMINAIRES

I - METHODES DE DOSAGE

a) - Indice d'acétyle

L'acétylation pyridinique est la méthode classique de dosages des fonctions alcool primaires et secondaires. Nous avons utilisé des mélanges acétylants à 12 % d'anhydride acétique et 88 % de pyridine. Pour les essais nous avons chauffé généralement deux heures au bain-marie, mais dans certains cas d'acétylation difficile nous avons dû chauffer jusqu'à six heures durant.

L'indice d'acétyle (I.A.) est le poids en mg de potasse correspondant à la quantité d'acide acétique absorbé et rapporté à 1 g de substance.

b) - Indice de saponification

Les indices de saponification ont été, au début, déterminés à l'aide d'une solution de soude mais les valeurs ainsi obtenues se sont constamment révélées défectueuses. Nous avons utilisé par la suite, avec de bons résultats une solution environ normale de potasse glycolique. Pour les essais il convient de chauffer à reflux, au minimum durant 4 h mais le plus souvent jusqu'à 8 h. Le dosage s'effectue par comparaison avec un témoin soumis à chauffage pendant un temps égal.

L'indice de saponification (I.S.) est le poids en mg de potasse correspondant à la quantité de base absorbée, et rapporté à 1 g de substance.

II - OXYDATION CHROMIQUE

Nous avons utilisé le réactif de JONES (105) obtenu avec 267 g d'anhydride chromique dans 230 ml d'acide sulfurique concentré et 400 ml d'eau de façon à compléter à 1 litre.

Le composé à oxyder est dissous dans de l'acétone distillée sur permanganate de potassium et le réactif est ajouté goutte à goutte sous agitation vigoureuse jusqu'à ce qu'une coloration brun-orangé persistante indique que l'oxydation est complète.

La réaction terminée, le mélange obtenu est repris par une solution aqueuse de carbonate de sodium. Le précipité est filtré sur verre fritté, puis lavé à l'acétone et à l'éther. Le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif jusqu'à départ complet de l'acétone. La phase aqueuse est extraite à l'éther puis la phase éthérée contenant le produit d'oxydation est séchée sur sulfate de sodium.

III - PREPARATION DES DERIVES CRISTALLISES.

a) - Esters benzoïques

Les esters *p*-nitrobenzoïques et dinitro-3,5 benzoïques ont été préparés par la méthode de BREWSTER et CIOTTI (106).

A l'acide dissous dans 50 ml de pyridine, on ajoute deux équivalents moléculaire de *p*-toluène sulfochlorure. La solution étant refroidie dans la glace on y verse un équivalent moléculaire d'alcool. Maintenu à froid pendant quelques heures, le tout est enfin versé dans 200 ml d'eau glacée. A ce moment là, surtout dans le cas d'esters dinitro-3,5 benzoïques, on observe souvent la formation d'huiles. Mais en abandonnant une heure ou deux le mélange hétérogène à la température ambiante et en agitant vigoureusement de temps à autre, la cristallisation finit par se produire.

Les recristallisations se font, pour les esters 3,5 benzoïques, dans l'alcool, et, pour les *para*-nitrobenzoates, le plus souvent dans un mélange hydro-alcoolique.

b) - Dinitro-2,4 phénylhydrazones

Les dinitro-2,4 phénylhydrazones ont été préparées en ajoutant 1 g de cétone ou d'aldéhyde à 20 ml d'une solution obtenue comme il est indiqué par JOHNSON (107).

Un litre de réactif est obtenu en dissolvant, au bain-marie, 50 g de dinitro-2,4 phénylhydrazine dans 600 ml d'acide phosphorique à 85 %.

La solution est ensuite diluée avec 395 ml d'alcool à 95 % puis clarifiée par filtration.

c) - SEMICARBAZONES

On dissout séparément 1 g de chlorhydrate de semicarbazide dans son poids d'eau, et, 1,5 g d'acétate de sodium dans 7,5 ml de méthanol puis on mélange les deux liquides après les avoir portés l'un et l'autre à l'ébullition. Du chlorure de sodium précipite. On le filtre et on ajoute au filtrat 1 g de cétone ou d'aldéhyde dissout dans un peu de méthanol. Par séjour à la glacière la semicarbazone se forme ; on la recristallise dans un mélange eau-méthanol.

d) - OXIMES

On dissout d'une part 1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 2 g d'acétate de sodium dans 4 ml d'eau, d'autre part 1 g de cétone ou d'aldéhyde dans 6 ml d'alcool. Les deux solutions sont mélangées et l'ensemble laissé en repos durant 1 h à la glacière. Après précipitation complète de l'oxime, on filtre et recristallise dans l'eau ou un mélange eau-éthanol.

IV - PREPARATION DES EPOXYDES.

A l'exception de l'épichlorhydrine qui est un produit commercial, les époxydes de l'isobutylène, du cyclohexène, du méthyl-1 cyclohexène et les époxydes terpéniques ont dû être préparés. Seules les préparations de l'époxyde de β -pinène et de l'époxy-8,9 *p*-menthène-1, ont été réalisées selon la méthode de PAYNE (51) améliorée par OGATA et SAWAKI (52), pour les autres époxydes il a été fait appel aux peracides.

L'époxyde d'isobutylène a été préparé en utilisant l'acide peracétique. Nous avons suivi pour atteindre ce dernier la technique d'ARBOUZOV (101) que nous avons modifiée comme suit :

240 g d'eau oxygénée commerciale à 50 % sont versés goutte à goutte dans un mélange de 180 g d'anhydride acétique et 120 g d'acide sulfurique refroidi à -10° par un mélange glace-sel. L'addition des premières gouttes d'eau oxygénée tend à provoquer une montée brutale de la température. On doit limiter celle-ci de telle sorte qu'elle ne dépasse jamais 40° . On laisse alors

revenir à la température ambiante puis distille sous vide. Il est possible d'obtenir ainsi jusqu'à 120 g d'acide peracétique ($E_{b_{12}} \approx 24-26^\circ$). En doublant les quantités nous avons pu en préparer jusqu'à 280 g en une seule opération.

Nous avons préparé le méthyl époxy-propane ($E_{b_{736}} = 51-52^\circ$) à partir d'isobutylène. En solution dans l'éther, nous n'avons pas eu réaction ; avec le chloroforme l'isolement de l'époxyde hors du solvant est rendu très difficile par la proximité des températures d'ébullition des deux produits. Finalement nous avons opéré dans le benzène.

Dans un premier essai nous avons utilisé 70 g d'acide peracétique que nous avons ajouté à une solution saturée d'isobutylène dans un litre de benzène, vigoureusement agitée et maintenue à -10° . La température s'élève jusqu'à 0° . On laisse séjourner à la glacière pendant 6 h, lave à la soude, sèche et distille. On obtient 24 g d'époxyde soit un rendement de 36 % par rapport au peracide.

Dans un deuxième essai nous avons utilisé 95 g d'acide peracétique. Nous avons opéré de la même façon que précédemment, mais nous avons laissé séjourner environ une demi-journée à la glacière. Il a été obtenu 45 g d'oxyde soit un rendement de 47 %.

Le méthyl-1 cyclohexène traité par l'acide peracétique conduit à la méthyl-2 cyclohexanone alors que l'acide *m*-chloroperbenzoïque fournit effectivement l'époxyde désiré (102). Toutefois l'action de l'acide mono-perphthalique lui-même préparé selon la méthode de ROYALS et HARRELL Jr. (103) mène à l'époxy-1,2 méthyl-1 cyclohexane avec un bon rendement.

C'est également avec l'acide mono-perphthalique qu'a été préparé l'époxyde de limonène. L'époxyde de carvomenthène est obtenu quant à lui par hydrogénation de l'époxyde de limonène en milieu alcoolique sur nickel de Raney et à température ambiante. L'époxyde actif $(\alpha)_D = + 60,8^\circ$ a été obtenu à partir d'époxyde de limonène pour lequel $(\alpha)_D = + 68,5^\circ$.

Enfin pour atteindre l'époxyde de l' α -pinène nous avons fait appel tantôt, dans le chloroforme, comme solvant, à l'acide perbenzoïque, ce dernier préparé lui-même par la méthode de A. KERGMARD et J. PHILIBERT-BIGOU (104), tantôt dans l'éther, à l'acide paracétique.

A partir de 204 g d'acide peracétique en solution dans 800 ml de chloroforme, en opérant en trois fois et en étendant à chaque fois, à un litre

avec un complément de solvant, on obtient avec 410 g de pinène, 334 g d'époxyde. Le rendement est de 80 %.

L'époxyde racémique a été obtenu en mélangeant en quantités convenables la variété gauche ainsi préparée et pour laquelle $[\alpha]_D = -100^\circ$ à un époxyde droit que nous possédions et d'activité rotatoire $[\alpha]_D = +45,3^\circ$.

L'époxyde de β -pinène est obtenu par la méthode d'OGATA et SAWAKI (52) à partir de β -pinène pour lequel $[\alpha]_D = -20,8^\circ$. Son pouvoir rotatoire varie de -4 à $+4^\circ$. On peut penser que les différentes valeurs correspondent à des échantillons de puretés différentes, l'impureté étant le *trans*-myrtanal (dextrogyre à partir de $(-)$ β -pinène).

Préparation de l'époxy-8,9 *p*-menthène-1

Dans un ballon de 500 ml à 3 tubulures, équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant et d'un thermomètre sont placés successivement 375 ml de méthanol, 68,1 g de limonène (0,5 M), 25,7 g d'acétonitrile (0,75 M), 71,3 g (0,75 M) de H_2O_2 , 12,5 ml de Na_2HPO_4 0,1 M et enfin 12,5 ml de NaOH 0,5 N. Le mélange est chauffé à 40° pendant 4 heures durant lesquelles sont ajoutés 4 fois 12,5 ml de NaOH 0,5 N. Le mélange est ensuite dilué avec de l'eau (environ 200 ml) puis extrait au moins trois fois au chloroforme. Les fractions chloroformiques réunies sont séchées sur sulfate de soude, puis le chloroforme éliminé il reste environ 70 g d'un résidu pour lequel la CPV indique une proportion de 56 % d'époxyde-1,2 pour 44 % d'époxyde-8,9.

La distillation de ce résidu fournit 3 fractions :

(1)	$Eb_{12} = 60-70^\circ$	42 g renfermant surtout du limonène
(2)	$70-85^\circ$	7,2 g renfermant 70 % d'époxyde-1,2 et 30 % d'époxyde-8,9
(3)	$85-105^\circ$	5,6 g renfermant 40 % d'époxyde-1,2 et 60 % d'époxyde-8,9

Une distillation plus soignée sur colonne à bande tournante des fractions (2) et (3) permettrait de séparer facilement les époxydes-1,2 des époxydes-8,9. Pour avoir un produit très pur on a fait appel à la CPV préparative avec les conditions suivantes : colonne de succinate de diéthylèneglycol (DEGS) 3 mètres, avec programmation de température de 110° à 160° , injecteur 255° , détecteur 225° ; collecteur 180° .

On obtient ainsi le mélange des époxy-8,9 p-menthènes-1 diastéréoisomères 20 et 21. Les constantes physiques de ce mélange sont :

$$\begin{aligned} \text{Eb}_{12} &= 95-100^\circ & [\alpha]_D^{20} &= + 100^\circ & d_{21}^{20} &= 0,9492 & n_D^{22} &= 1,4741 \\ \text{Litt. Eb}_{100} &= 140^\circ & \alpha_D^{25} &= 90,4^\circ & d^{25,5} &= 0,9366 & n_D^{25} &= 1,4722 \quad (54) \end{aligned}$$

Spectre IR (liquide pur)

3050, 3020 (ép.) ; 2980, 2920 (TI) ; 1680 (TF) ; 1500 (F) ; 1450 (I) ; 1400 (F) ; 1390 (I) ; 1370 (F) ; 1360 (F) ; 1300 (TF) ; 1295 (F) ; 1280 (F) ; 1270 (F) ; 1245 (F) ; 1205 (F) ; 1155 (I) ; 1120 (ép.) ; 1110 (F) ; 1070 (F) ; 1050 (F) ; 1020 (F) ; 995 (TF) ; 980 (TF) ; 965 (TF) ; 950 (TF) ; 940 (F) ; 920 (I) ; 905 (I) ; 845 (TI) ; 795 (TI) ; 765 (F) ; 740 (I) ; 630 (TF) ; 530 (TF) ; 500 (F) ; 485 (F) ; 475 (F) ; 455 (F) ; 430 (F).

Spectre RMN (HA-100, C₆ D₆)

- un massif de 90 à 200 Hz correspondant à 7 protons (protons cyclohexaniques)
- un signal fin à 103 Hz correspondant à 3 protons (-CH₃ en 10)
- un signal fin à 152 Hz correspondant à 3 protons (-CH₃ en 1).
- un multiplet compris entre 212 et 235 Hz correspondant à 2 protons (-CH₂ époxydique)
- un multiplet centré vers 530 Hz correspondant à un proton (proton éthylénique)

V - PREPARATION DES REACTIFS DE FLUORATION

a) - Préparation de la solution de HF

L'acide fluorhydrique anhydre est livré liquéfié dans une bouteille d'acier qui en contient 5 Kg. HF bout à 19,5° aussi est-il souvent nécessaire d'activer sa vaporisation en chauffant la bouteille à l'aide d'une lampe à infra-rouge de 100 watts. Le barbotage du gaz dans le solvant, disposé dans un flacon en polyéthylène de 500 ml se fait par l'intermédiaire d'un flacon de garde, en cuivre de 1 litre. Un raccord spécial en polyéthylène vissé sur la bouteille permet le passage de HF vers le flacon de garde. Les tuyaux de raccordement de la bouteille et du flacon de garde sont également en polyéthylène.

Un simple dosage acidimétrique permet de connaître la dose de HF absorbée.

b) - Préparation des "fluorhydrates d'amines".

Dans une fiole de Fourneau d'un litre, surmontée d'un tube de chlorure de calcium sont placées 3 moles d'amine. 98,10 g (1 mole) de KF, 2HF finement pulvérisé sont ajoutés par petites fractions sous agitation énergique. Après addition totale de KF, 2HF l'agitation est maintenue encore deux heures ; le précipité est filtré puis conservé au dessiccateur sur P_2O_5 .

Avec l'isopropylamine ($M = 59,11$), il est nécessaire d'utiliser un réfrigérant et 5 moles d'isopropylamine. Dans ces conditions, 153 g de fluorhydrate bien cristallisé sont obtenus. Par contre avec la triéthylamine ($M = 101,19$), on n'obtient que 124 g de fluorhydrate et avec la diisopropylamine ($M = 101,19$) 147 g. Les quantités obtenues sont en accord avec les formules proposées page 22.

Le "fluorhydrate d'amine" peut être également préparé *in situ* ce qui évite de l'isoler (cf. p.78).

VI - ACTION DES REACTIFS DE FLUORATION SUR LES EPOXYDES

a) - Action de HF -- Appareillage utilisé

La solution fluorhydrique est transvasée dans un flacon en cuivre d'un litre surmonté d'un réfrigérant constitué par un tube de cuivre de 45 cm de longueur et 20 mm de diamètre, lui-même entouré d'un manchon de verre permettant d'assurer une circulation d'eau. Un joint en téflon assure l'étanchéité entre le réfrigérant et le flacon. L'addition de la solution d'époxyde se fait par le haut du tube réfrigérant, à l'aide d'une ampoule à brome. L'agitation du mélange, dans le flacon, est réalisée par un agitateur magnétique entraînant un barreau aimanté enrobé de téflon. Une tubulure latérale ménagée sur le flacon et fermée à sa partie inférieure, permet d'introduire un thermomètre au sein du mélange.

Un tel dispositif permet d'opérer aussi bien à froid qu'à la température d'ébullition de son contenu.

La neutralisation de l'acide, est conduite dans un erlenmeyer en verre de 2 litres, placé dans un cristalliseur et entouré de glace. L'agitation

est assurée par un agitateur mécanique à palettes d'acier chromé.

La méthode a été mise au point sur l'époxyde de cyclohexène :

On ajoute 49 g d'époxyde de cyclohexène dissous dans 250 g d'éther à 29 g de HF dissous dans 250 g d'éther. L'addition se fait sans dégagement de chaleur. On chauffe 5 h à 40° et neutralise par de l'isopropylamine.^(†) Le fluorhydrate est filtré, lavé à l'éther. Le filtrat est séché sur sulfate de sodium. On distille sous vide et on obtient 17 g d'un produit qui passe vers 63-66° sous 12 mm et cristallise dans la colonne.

Nous avons fait plusieurs essais, avec des solutions plus ou moins concentrées en HF, le volume total d'éther étant toujours de 500 ml et la durée de chauffage de 5 h

HF (g)	% HF	Epoxyde (g)	masse obtenue (g)	Rendement (%)	Résidu (g)
28	5,6	39	14	30	23
29	5,8	49	17	29	26
64	13	147	25	14	76

D'après ce tableau, on constate que la concentration de HF par rapport au solvant ne doit pas être trop grande. Pour 1/2 molécule d'époxyde, il semble qu'une molécule de HF suffise.

Les résultats de différentes opérations étant réunis et soumis à rectification on obtient, à partir de 66 g de produit brut, le bilan suivant :

Eb ₁₂ = 60-62°	m = 4 g
62-64°	18 g
64-69°	18 g
69-70°	16 g
résidu	9 g

La fraction Eb₁₂ = 69-70° fournit le meilleur chromatogramme : il ne présente qu'un seul pic.

Les constantes de cette fraction sont :

$$F = 19-21^\circ \quad d_{20}^{21} = 1,086 \quad n_D^{21} = 1,4500$$

(†) - Un essai a été réalisé dans les mêmes conditions que précédemment avec 40 g de HF et 49 g d'époxyde mais la neutralisation a été effectuée au moyen de carbonate de sodium. Après extraction à l'éther, lavage à l'eau et séchage, la distillation n'a fourni que 3 g de fraction 63-66°.

Spectre IR (déterminé sur spectrophotomètre Leitz)

3333 (I) ; 2915 (TI) ; 2849 (I) ; 1451 (I) ; 1387 (M) ; 1359 (M) ; 1346 (F) ; 1305 (M) ; 1282 (M) ; 1274 (M) ; 1235 (M) ; 1205 (F) ; 1163 (M) ; 1136 (TF) ; 1124 (F) ; 1078 (M) ; 1057 (F) ; 1042 (TI) ; 1031 (TI) ; 997 (M) ; 961 (TF) ; 952 (F) ; 926 (I) ; 893 (TF) ; 855 (I) ; 847 (F) ; 787 (F).

Le fluorocyclohexanol dont nous avons obtenu les dérivés cristallisés a également été préparé par KARABINOS et HAZDRA (15).

Dinitro-3,5 benzoate F = 149-150°

Analyse $C_{13}H_{13}FN_2O_6$: Calc. % : N 8,97 F 6,08
Tr. : 8,91 6,27

Paranitrobenzoate F = 56-57°

Analyse $C_{13}H_{14}FNO_4$: Calc. % : N 5,24 F 7,11
Tr. : 5,67 7,57

b) - Action des "fluorhydrates d'amines".

Contrairement à l'acide fluorhydrique anhydre dont l'emploi nécessitait un appareillage spécial en cuivre les "fluorhydrates d'amines" permettent d'utiliser un appareillage en verre classique.

D'une façon générale, à l'époxyde placé dans un ballon de 250 ml à deux tubulures, surmonté d'un réfrigérant prolongé d'un tube à chlorure de calcium, est ajouté par petites fractions le "fluorhydrate d'amine". Le mélange soumis à une énergique agitation est chauffé à reflux pendant 1 à 3 h selon l'époxyde utilisé. Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris par l'éther et filtré. La phase éthérée est séchée sur carbonate de potassium.

Cette méthode a été d'abord mise au point avec l'époxyde de cyclohexène. C'est ainsi que 50 g d'époxyde et 100 g de fluorhydrate de triéthylamine chauffés à reflux pendant deux heures fournissent 23 g de fluorocyclohexanol. (E_b_{12} = 60-65°) Rendement 40 %.

Toutefois il est possible d'obtenir de bons résultats en préparant le fluorhydrate *in situ*. Ainsi 20 g (0,2 mole) d'époxyde de cyclohexène et 7 g de triéthylamine sont placés dans un ballon de 250 ml à deux tubulures surmonté d'un réfrigérant prolongé d'un tube à chlorure de calcium. A ce

mélange soumis à une agitation énergique sont ajoutés par petites fractions 20 g de KF, 2HF. Les quantités de triéthylamine et de ~~trifluorure~~ trifluorure utilisées sont les quantités théoriques nécessaires pour l'obtention de 0,2 mole de fluorhydrate de formule approximative 3 KF, 4,4HF, triéthylamine.

L'addition de trifluorure terminée, le mélange est porté à reflux. Le chauffage est maintenu environ deux heures. Après refroidissement le mélange réactionnel repris par l'éther est filtré puis la phase éthérée séchée sur carbonate de potassium. La distillation fournit 6,5 g d'époxyde et 15 g de fluorocyclohexanol ($E_{b_{12}} = 60-63^\circ$). Rendement 60 %.

La réaction réalisée dans les mêmes conditions avec 13 g d'isopropylamine et 21 g de trifluorure conduit à un rendement de 30 % en fluorocyclohexanol (5 g d'époxyde étant récupérés).

DEUXIEME CHAPITRE : PREPARATION DE FLUOROALCOOLS A PARTIR D'EPOXYDES-1,2 ALIPHATIQUES

I - OXYDE D'ISOBUTYLENE

A une solution de 27 g de HF dans 250 ml d'éther on ajoute goutte à goutte, en agitant 71 g d'époxyde d'isobutylène dans 250 ml d'éther. L'addition provoque une élévation de la température jusqu'à 30°. Le mélange est chauffé vers 37 ° pendant 4 h. On neutralise à l'aide d'isopropylamine, filtre le fluorhydrate et sèche sur sulfate de sodium. La distillation permet d'obtenir 18 g de fluoro-2 méthyl-2 propanol-1 25 dont la pureté évaluée en CPV est de 90%. Les constantes de cette fraction ont été déterminées :

$$Eb_{730} = 108-110^{\circ}$$

$$d_{20}^{19} = 0,9681$$

$$n_D^{18} = 1,3954$$

Son spectre IR présente en plus de la raie à 3400 cm^{-1} , une bande dédoublée à 1370 cm^{-1} indiquant la présence d'un gem-diméthyle (110), mais aussi une bande d'absorption à 1660 cm^{-1} , attribuable à une impureté qui accompagne le fluoroalcool.

Dérivé cristallisé :

p-nitrobenzoate : F = 88-89°

<i>Analyse</i> $C_{11}H_{12}FNO_4$	:	Calc. % :	C 54,77	H 5,02	N 5,81	F 7,88
		Tr.	54,74	5,07	6,23	7,67

A la fin de la distillation s'observe une décomposition avec départ de fumées blanches et on recueille 7g d'un solide blanc qui cristallise dans la colonne.

Ce solide est facilement purifiable dans un mélange hydroalcoolique. La microanalyse lui assignerait une formule du type $(C_4H_8O)_n$

<i>Analyse</i> C_4H_8O	:	Calc. % :	C 66,66	H 11,18
		Tr.	65,77	10,66

.../...

II - EPICHLORHYDRINE

a) - avec l'acide fluorhydrique

- *en solution dans l'éther*

1er essai : - Epichlorhydrine : 67 g dissous dans 250 ml d'éther

-- HF : 14 g dissous dans 250 ml d'éther

-- Température : ambiante

Résultat :

- 30 g d'épichlorhydrine récupérée

- 20 g de distillat $E_{b_{12}} = 116-117^\circ$

- 10 g de résidu visqueux

2ème essai : - Epichlorhydrine : 90 g dans 250 ml d'éther

-- HF : 23 g dans 250 ml d'éther avec en plus 3 ml
de BF_3

-- Température - 10°

Résultat :

$E_{b_{12}}$	masse	n_D^{20}	d_{20}^{20}
75-80°	15 g	1,4320	1,051
150-160°	10 g	1,4605	1,165

Aucune des fractions isolées n'a les constantes données par KNOUNIAITZ (12) pour le chloro-1 fluoro-3 propanol-2.

Toutefois dans les deux essais précédents la neutralisation a été faite avec de la soude. Nous n'avons pas repris cette réaction en neutralisant avec l'isopropylamine.

- *en solution dans la butanone*

A une solution de 60 g d'acide fluorhydrique anhydre dans 250 ml de butanone, on ajoute une solution de 139 g (1,5 mole) d'épichlorhydrine dans 250 ml de butanone. L'addition provoque un dégagement de chaleur. On chauffe pendant 5 h vers 80° . Après neutralisation de l'acide fluorhydrique, on peut récupérer la butanone par distillation à la pression ordinaire. On obtient ensuite par distillation sous vide 70 g d'un produit

$$Eb_{12} = 73-75^{\circ} ; d_{20}^{20} = 1,0852 ; n_D^{20} = 1,4400$$

$$(\text{Litt. } Eb_{25} = 79-79,5^{\circ} ; d_4^{20} = 1,0887 ; n_D^{20} = 1,4412 \text{ (58)})$$

dont l'analyse correspond au chlorométhyl-4 méthyl-2 éthyl-2 dioxolane 26a
(rendement = 28 %)

$$\text{Analyse } C_7H_{13}ClO_2 : \text{Calc. \% : C } 51,63 \text{ H } 8,04$$

$$\text{Tr. : } 51,07 \quad 7,96$$

- en solution dans la méthylisobutylcétone

Le meilleur rendement (60 % environ par rapport à l'épichlorhydrine) est obtenu par mélange puis chauffage pendant 5 h vers 120° de deux solutions composées l'une de 10 g d'acide fluorhydrique (0,5 mole) dans 160 g de méthylisobutylcétone, l'autre 93 g d'épichlorhydrine (1 mole) dans la même quantité de cétone. On obtient ainsi 115 g d'un produit :

$$Eb_{12} = 90-91^{\circ} ; d_{20}^{19} = 1,0502 ; n_D^{19} = 1,4450$$

correspondant au chlorométhyl-4 méthyl-2 isobutyl-2 dioxolane 26b, non encore décrit.

$$\text{Analyse } C_9H_{17}ClO_2 : \text{Calc. \% : C } 56,18 \text{ H } 8,62$$

$$\text{Tr. : } 55,81 \quad 8,25$$

b) - avec les "fluorhydrates d'amines".

46 g d'épichlorhydrine (1/2 M) sont chauffés avec 50 g de "fluorhydrate de diisopropylamine" à reflux pendant une heure et demie. Après avoir chassé le solvant, le résidu est distillé :

$$(1) Eb_{12} = 40^{\circ} \quad 0,8 \text{ g}$$

$$(2) \quad 40-110^{\circ} \quad 24,0 \text{ g}$$

La fraction (2) passée en CPV préparative permet d'obtenir purs les 4 produits principaux. Les conditions sont les suivantes : colonne de 3 m de sébacate de diéthylène glycol, température du four 105° , de l'injecteur 170° et du détecteur 170° .

1 - Difluoro-1,3 propanol-2

$$Eb_{12} = 40-43^{\circ}$$

$$\text{Litt. : } Eb = 127-128^{\circ} \text{ (13)}$$

$$d_{20}^{18} = 1,112$$

$$\text{Litt. : } n_D^{20} = 1,380 \text{ (12)}$$

$$n_D^{19} = 1,3935$$

$$n_D^{26} = 1,3737 \text{ (13)}$$

.../...

Analyse $C_3H_6F_2O$: Calc. % : C 37,50 H 6,30 F 39,55
Tr. : 37,28 6,51 37,64

Spectre IR (liquide pur) :

3550 (M) ; 3350 (TI) ; 2950-2900 (I) ; 1450 (M) ; 1430 (F) ;
1380 (F) ; 1330 (F) ; 1250 (F) ; 1140 (I) ; 1115 (I) ; 1025 (TI) ; 975 (I) ;
930 (I) ; 880 (F) ; 860 (M) ; 830 (TF) ; 670 (M) ; 650 (F) ; 560 (F) ;
535 (F) ; 480 (F).

Spectres de RMN (cf. p.29)

2 - chloro-1 fluoro-3 propanol-2

$Eb_{12} = 45-48^\circ$ $n_D^{19} = 1,4320$

Litt. : $Eb = 146-148^\circ$ $n_D^{28} = 1,4269$ (13)

Analyse C_3H_6ClFO : Calc. % : C 32,02 H 5,37 F 16,88 Cl 31,51
Tr. : 32,12 5,38 16,66 30,90

Spectre IR (liquide pur)

3560 (I) ; 3400 (TI) ; 2980 (I) ; 2910 (M) ; 1740 (F) ; 1460 (M) ;
1440 (M) ; 1380 (F) ; 1340 (TF) ; 1300 (M) ; 1250 (M) ; 1100 (I) ; 1020 (I) ;
950 (M) ; 920 (M) ; 910 (ép.) ; 890 (F) ; 840 (F) ; 830 (F) ; 750 (I) ;
705 (F) ; 670 (F) ; 630 (M) ; 605 (F) ; 485 (F).

Spectres de RMN (cf. p. 29)

3 - Diisopropylamino-1 fluoro-3 propanol-2

$n_D^{22} = 1,4405$ $d_{20}^{20} = 0,972$

Analyse $C_9H_{20}FNO$: Calc. % : C 60,98 H 11,37 N 7,90 F 10,72
Tr. : 60,41 11,49 8,08 10,82

Spectre IR (liquide pur)

3360 (I) ; 2960 (TI) ; 1460 (M) ; 1410 (F) ; 1380 (M) ; 1360 (I) ;
1240 (F) ; 1230 (F) ; 1185 (M) ; 1160 (M) ; 1140 (TF) ; 1100 (M) ; 1090 (F) ;
1080 (F) ; 1030 (M) ; 990 (M) ; 910 (F) ; 890 (F) ; 870 (TF) ; 740 (M) ;
650 (TF) ; 570 (TF) ; 495 (F).

Spectres de RMN (cf. p. 31)

4 - Dichloro-1,3 propanol-2

$$d_{20}^{18} = 1,362 \quad n_D^{18} = 1,4823$$

Analyse $C_3H_6Cl_2O$: Calc. % : C 27,94 H 4,69 Cl 54,97
Tr. : 28,33 4,77 53,87

Spectre IR (liquide pur)

3550 (I) ; 3400 (TI) ; 2980 (I) ; 2920 (M) ; 1740 (TF) ; 1640 (TF) ;
1440 (I) ; 1400 (I) ; 1360 (M) ; 1300 (I) ; 1270 (ép.) ; 1250 (M) ; 1200 (M) ;
1150 (I) ; 1100-1050 (TI) ; 1020 (F) ; 965 (M) ; 940 (TF) ; 890 (I) ; 845 (ép.)
830 (I) ; 800 (ép.) ; 770-740 (TI) ; 705 (I) ; 690 (F) ; 570 (M) ; 500 (TF) ;
485 (TF).

Spectre de RMN (cf. p.35)

TROISIEME CHAPITRE : PREPARATION DES FLUOROALCOOLS A PARTIR D'EPOXYDES-1,2
DE COMPOSES CYCLIQUES

I - EPOXYDES DE LIMONENE

a) Avec l'acide fluorhydrique

- en solution dans l'éther

Nous avons effectué un certain nombre d'essais de fixation de HF sur l'époxyde de limonène actif afin de déterminer les meilleures conditions opératoires. Le rendement en produit brut, par rapport à l'époxyde, est calculé sur les fractions distillant entre 100 et 113° sous 12 mm. Nous avons fixé la quantité d'éther à 250 ml pour chacune des solutions de HF et d'époxyde et à 76 g (1/2 molécule) la quantité d'époxyde utilisé. Ceci étant, nous avons fait varier le temps de chauffage et la concentration en HF.

- Influence de la durée (t) de chauffage :

t (h)	HF (g)	m (g)	Rendement (%)	résidu (g)
3	33	46	54	13
6	33	47	55	10

- Influence de la concentration :

HF (g)	t (h)	m (g)	rendement (%)	résidu (g)
12	3	31	36	4
27	3	53	61	12
33	3	46	54	13
87	3	33	39	15

La durée de chauffage ne semble pas avoir beaucoup d'influence au-delà de 3 h, mais une trop forte concentration de HF ne donne pas de bons résultats.

Aussi avons-nous adopté, comme le meilleur, le mode opératoire suivant :

A une solution de 23 g (environ 1 molécule) de HF dans 250 ml d'éther nous avons ajouté goutte à goutte une solution de 76 g (1/2 molécule) d'époxyde de limonène dans 250 ml d'éther, à température ambiante, chauffé

environ 3 h à 37° et neutralisé à l'aide d'isopropylamine. Une distillation permet d'isoler 60 g de produits passant au-dessous de 113° sous 12 mm (rendement en produit brut par rapport à l'époxyde : 69 %).

Un fractionnement permet d'en retirer diverses fractions :

	Eb_{12}	n_D^{20}	masse (g)	I.A.	I.S.
	80-90°	1,4661	2		
	90-95°	1,4630	2		
	95-100°	1,4642	2		
	100-103°	1,4643	4		
	103-109°	1,4645	1	226	190
(a)	109-111°	1,4650	19	270	280
	111-113°	1,4661	16	261	278

La fraction (a) correspond à un palier : elle est riche en fluoro-alcool ($I_{th} = 326$).

L'ensemble de plusieurs fractions distillant entre 100 et 113° sous 12 mm a été repris et a donné :

$Eb_{12} < 99^\circ$	$m = 8 \text{ g}$
$Eb_{12} = 99-101^\circ$	10 g
101-103°	25 g
103-105°	36 g
105-107°	35 g
107-109°	61 g
109-111°	30 g

Les quatre dernières fractions ont été de nouveau soumises à rectification. L'opération s'est soldée par une décomposition importante entraînant la perte d'environ 40 % des composés. Seuls une dizaine de grammes de liquide recueilli entre 109 et 111° et sous 12 mm nous ont paru mériter d'être considérés comme un produit défini. Ses indices d'acétyle et de saponification sont : I.A. = 328, I.S. = 293 pour $I_{th} = 326$. C'est sur cette fraction qu'ont été déterminées les constantes, préparés les dérivés cristallisés et fait le spectre IR.

$$Eb_{12} = 109-111^\circ ; d_{20}^{20} = 1,022 ; n_D^{20} = 1,4715 ; (\alpha)_J = + 34,10^\circ$$

Spectre IR (déterminé sur spectrophotomètre Leitz)

3413 (I) ; 3409 (M) ; 2924 (TI) ; 1637 (M) ; 1449 (I) ; 1433 (I) ;
1374 (I) ; 1266 (F) ; 1170 (TF) ; 1157 (M) ; 1131 (F) ; 1053 (I) ; 1031 (TI) ;
1005 (TF) ; 961 (M) ; 943 (TF) ; 892 (TI) ; 862 (I) ; 725 (TF).

Dérivés cristallisés

Dinitro-3,5 benzoate : $-d$: F = 157-158°

Analyse $C_{17}H_{19}FNO_6$: Calc. % : N 7,65 F 5,19
Tr. : 7,85 5,38

Para-nitrobenzoate : $-d$: F = 120-121°

Analyse $C_{17}H_{20}FNO_4$: Calc. % : N 4,36 F 5,91
Tr. : 4,55 6,31

- en solution dans l'acétone

Une solution de 76 g d'époxyde dans 250 g d'acétone est ajoutée à
une solution de 30 g de HF dans 250 g d'acétone. On chauffe 3 h à 40°. Après
neutralisation par de l'isopropylamine, deux tours de distillation permettent
d'obtenir 23 g de dihydrocarvone caractérisée par :

- ses constantes(112)

$Eb_{14} = 93-93,5^\circ$; $n_D^{21} = 1,4702$; $d_{20}^{21} = 0,9258$; $(\alpha)_J = + 18,90^\circ$

- ses dérivés cristallisés

OXIME

F = 88-89° (Litt. F = 88-89° (113))

Analyse $C_{10}H_{17}NO$; Calc. % : N 8,38 C 71,81 H 10,25
Tr. : 8,73 71,49 10,06

SEMICARBAZONE

$F_{inst} = 193^\circ$ (Litt. F = 189-191°
(114))

Analyse $C_{11}H_{19}N_3O$: Calc. % : C 63,13 H 9,15
Tr. : 63,18 9,18

DINITRO-2,4 PHENYLHYDRAZONE

F = 146-147°

Analyse $C_{16}H_{20}N_4O_4$: Calc. % : C 57,82 H 6,07
Tr. : 57,81 6,03

Cette dinitro-2,4 phénylhydrazone n'est pas décrite dans la
littérature.

.../...

Spectre de RMN (CCl₄)

- Un doublet centré vers 75 Hz, $^4J_{FH} \approx 2,5$ Hz, 3 protons, (-CH₃ en 1)
- Un doublet centré vers 103 Hz, $^4J_{FH} \approx 1,2$ Hz, 3 protons (-CH₃ en 10)
- Un massif de 80 à 145 Hz, 7 protons, (protons cyclohexaniques)
- Un signal fin à 135 Hz, 1 proton, (-OH)
- Un doublet de multiplets centré vers 248 Hz, $^2J_{FH} \approx 49$ Hz, 1 proton, (proton géminé avec le fluor en 2)
- Un signal fin à 282 Hz, 2 protons (protons méthyléniques en 9) cachant la deuxième partie du doublet centré vers 248 Hz.

b) - (+) (1S, 2S, 4R) fluoro-2 p-menthène-1 ol-1 obtenu à partir de l'époxyde de limonène (+) (1S, 2R, 4R) (époxyde *trans*)
9 pur

$$[\alpha]_D = + 33,80^\circ \quad n_D^{22} = 1,4665 \quad d_{21}^{21,5} = 1,0175$$

Spectre IR (CCl₄)

3630 (I) ; 3470 (I) ; 3100 (M) ; 2980 (ép.) ; 2940 (TI) ; 2870 (M) ; 1650 (I) ; 1460 (I) ; 1440 (M) ; 1380 (I) ; 1330 (F) ; 1300 (TF) ; 1260 (TF) ; 1200 (I) ; 1165 (F) ; 1110 (M) ; 1035 (TI) ; 1020 (ép.) ; 1000 (ép.) ; 965 (I) ; 945 (F) ; 915 (I) ; 890 (TI) ; 860 (M) ; 650 (TF) ; 565 (TF) ; 535 (TF) ; 500 (TF) ; 440 (TF).

c) - (+) (1S, 2S, 4R) fluoro-1 néodihydrocarvéol 34

$$[\alpha]_D = + 24,44^\circ \text{ (c : 10,23 benzène)}$$

Spectre IR (liquide pur)

3600 (I) ; 3450 (TI) ; 3100 (M) ; 3000 (I) ; 2960 (TI) ; 2920 (ép.) ; 1720 (TF) ; 1660 (I) ; 1470 (I) ; 1450 (I) ; 1390 (I) ; 1280 (F) ; 1270 (F) ; 1220 (TF) ; 1180 (ép.) ; 1170 (M) ; 1155 (M) ; 1130 (F) ; 1090 (ép.) ; 1050 (TI) ; 1030 (TI) ; 1005 (M) ; 990 (ép.) ; 960 (M) ; 945 (F) ; 890 (TI) ; 860 (I) ; 800 (F) ; 730 (M) ; 650 (TF) ; 590 (TF) ; 570 (F) ; 530 (F) ; 490 (TF) ; 480 (F) ; 450 (F).

Spectre de RMN (CCl₄)

- Un doublet centre vers 80 Hz, $^3J_{FH} \approx 22,5$ Hz, 3 protons, (-CH₃ en 1)
- Un doublet centré vers 103 Hz, $^4J_{HH} \approx 1$ Hz, 3 protons, (-CH₃ en 10)

- un massif de 90 à 140 Hz, 7 protons (protons cyclohexaniques)
- un singulet à 163 Hz, 1 proton (OH)
- un multiplet centré vers 225 Hz, 1 proton (H en α de OH)
- un signal fin à 283 Hz, 2 protons (protons méthyléniques en 9)

II - EPOXYDES DE CARVOMENTHENE.

a) avec l'acide fluorhydrique

Une solution de 154 g (1 molécule) d'époxyde dans 250 ml d'éther est ajoutée goutte à goutte, en agitant, à une solution de 40 g (2 molécules) d'acide fluorhydrique dans 250 ml d'éther. Après 4h de chauffage à 37° et traitement habituel, la distillation conduit aux fractions suivantes :

Eb_{12}	n_D^{20}	masse (g)
90-100°	1,4500	6
100-103°	1,4520	13
103-105°	1,4525	6
105-107°	1,4530	30
107-109°	1,4551	38
109-111°	1,4571	20
111-115°	1,4600	<u>5</u>
		118

Le rendement calculé par rapport à l'époxyde est de 68 % en produit total.

La rectification des fractions comprises entre 100 et 111° (190g) résultant de plusieurs opérations a donné le bilan suivant :

	Eb_{12}	masse (g)
	90-100°	34
	100-103°	78
(a)	103-105°	22
	105-107°	27
	Résidu	<u>18</u>
		179
	Pertes	11

Pour la fraction (a) une chromatographie en phase vapeur indique une pureté supérieure à 95 %. C'est sur cette fraction pour laquelle les indices d'acétyla et de saponification sont :

$$I. A. = 289$$

$$I. S. = 215 \text{ (8h de chauffage avec 20 ml de potasse glycolique)}$$

$$I. S. = 188 \text{ (8h de chauffage avec 20 ml de soude normale)}$$

$$I_{th.} = 322$$

que nous avons pris les constantes et préparé les dérivés cristallisés du fluoro-1 néocarvomenthol 38 aussi bien pour le fluoroalcool actif que racémique.

$$Eb_{12} = 103-105^{\circ} ; d_{20}^{20} = 0,9831 ; n_D^{20} = 1,4560 ; [\alpha]_D = + 32,13^{\circ}$$

Spectre IR (déterminé sur spectrophotomètre Leitz)

3413 (I) ; 2941 (TI) ; 2874 (TI) ; 1471 (I) ; 1445 (M) ; 1389 (I) ; 1370 (I) ; 1335 (F) ; 1282 (F) ; 1235 (F) ; 1205 (F) ; 1176 (I) ; 1159 (M) ; 1111 (M) ; 1073 (I) ; 1033 (I) ; 1013 (F) ; 998 (F) ; 961 (M) ; 945 (M) ; 904 (I) ; 893 (M) ; 862 (M) ; 757 (F).

Dérivés cristallisés

Dinitro-3,5 benzoates - dl : F = 122-123° ; d : F = 119-120°

Analyses $C_{17}H_{21}FN_2O_6$: Calc. % : N 7,61 F 5,16

Tr. dl : 7,70 5,06

Tr. d : 7,65 4,87

Para-nitrobenzoates - dl : F = 91-92° ; d : F = 127-128°

Analyses $C_{17}H_{22}FNO_4$: Calc. % : N 4,33 F 5,88

Tr. dl : 4,65 5,71

Tr. d : 4,51 5,89

Préparation de la fluoro-1 carvomenthone 47

L'oxydation sulfochromique de 30 g de fluoroalcool permet d'obtenir environ 15 g d'un produit pour lequel :

$$Eb_{12} = 96-98^{\circ} ; d_{20}^{20} = 0,9711 ; n_D^{20} = 1,4440 ; [\alpha]_D = + 17,68^{\circ}$$

L'analyse de la dinitro-2,4 phénylhydrazone faite sur ce composé correspond à celle de la fluoro-1 carvomenthone 47

Dinitro-2,4 phénylhydrazones : - d_l : F = 144-145° ; d : F = 123-124°
(déc.)

Analyses $C_{16}H_{21}FN_4O_4$: Calc. % : N 15,91 F 5,39

Tr. d_l : 15,99 5,36

Tr. d : 16,23 5,23

Passage aux dérivés de la carvotonacétone

Par chauffage de 1 g de dinitro-2,4 phénylhydrazone de fluoro-1 carvomenthone optiquement active jusqu'à arrêt du dégagement de l'acide fluorhydrique on obtient une masse rouge, plus difficilement soluble dans l'alcool. Cette masse (F = 190-191°) est constituée par la dinitro-2,4 phénylhydrazone de la carvotanacétone 49 optiquement active. L'essai de mélange et l'analyse élémentaire le confirment.

Saponification du fluoro-1 néocarvomenthol 38

20 g de fluoro-1 néocarvomenthol sont traités à l'ébullition pendant 8 h avec un excès de potasse glycolique normale. Après refroidissement et neutralisation une extraction à l'éther donne à côté d'un résidu abondant, 4 g d'un liquide:

$Eb_{12} = 91-93^\circ$; $n_D^{20} = 1,4570$; $d_{20}^{20} = 0,9087$

On en a préparé une dinitro-2,4 phénylhydrazone correspondant à celle de la carvomenthone 50.

F = 144-145° (Litt. F = 143,5-144,5° (111))

b) avec les fluorhydrates d'amines

76 g d'époxydes de carvomenthène (+) (1R, 2S, 4R) 35 (époxyde *cis*) et (+) (1S, 2R, 4R) 36 (époxyde *trans*) sont chauffés avec 100g de "fluorhydrate de triéthylamine" environ 3 h à 150° C.

Après traitement habituel, une distillation fournit 4 fractions :

(1) $Eb_{12} = 90-100^\circ$ 47,3 g

(2) 100-103° 18 g

(3) décomposition avec départ de HF, la température d'ébullition s'abaisse $Eb_{12} = 80-90^\circ$; 7,2 g

(4) Résidu 3 g

La fraction (1) est riche en fluoro-2 *p*-menthanol-1 37 (cf. p.42) alors que la fraction (2) est très enrichie en fluoro-1 néocarvomenthol 38

Quant à la fraction (3) elle se compose de carvomenthone pure pour laquelle :

$$(\alpha)_J = + 18,06^\circ$$

Une dinitro-2,4 phénylhydrazone est obtenue :

$$F = 142-144^\circ \quad (\text{Litt. } F = 143,5-144,5^\circ \text{ (111)})$$

Les fractions (1) et (2) passées en CPV préparative (colonne de carbowax 20 M de 6 m, température 125°) fournissent le fluoro-2 *p*-menthanol-1 37 et le fluoro-1 néocarvomenthol 38.

a) - (+) (1S, 2S, 4R) fluoro-2 *p*-menthanol-1 37

$$E_{b12} = 90-100^\circ ; d_{20}^{22} = 0,9850 ; n_D^{22} = 1,4520 ; (\alpha)_J = + 36,60^\circ$$

Analyse $C_{10}H_{19}FO$: Calc. % : C 68,92 H 10,98 F 10,90
Tr. : 68,06 10,98 11,02

Spectre IR (liquide pur)

3600 (M) ; 3430 (I) ; 2960 (TI) ; 2840 (I) ; 2050 (M) ; 1850 (F) ;
1700 (TF) ; 1450 (TI) ; 1390 (F) ; 1370 (F) ; 1320 (F) ; 1300 (TF) ; 1260 (ép.) ;
1230 (TI) ; 1210 (M) ; 1170 (F) ; 1140 (ép.) ; 1120 (F) ; 1090 (F) ; 1065 (F) ;
1025 (TI) ; 960 (M) ; 915 (M) ; 905 (ép.) ; 865 (M) ; 855 (M) ; 845 (ép.) ;
740 (M) ; 660 (TF) ; 570 (TF) ; 510 (TF) ; 480 (F).

Spectre de RMN (CCl_4)

Un doublet centré vers 54 Hz, $^3J_{HH} \approx 5,4$ Hz, 6 protons (deux méthyles $-CH_3$ en 9 et 10).

Un doublet centré vers 74 Hz, $^4J_{FH} \approx 2,4$ Hz, 3 protons ($-CH_3$ en 1)

Un massif de 80 à 130 Hz, 8 protons (7 protons cyclohexaniques + proton en 8)

Un singulet à 141 Hz, 1 proton, ($-OH$)

Un doublet de multiplets centré vers 255,5 Hz, $^2J_{FH} \approx 48$ Hz, 1 proton (proton en α du fluor).

b) - (+) (1S, 2S, 4R) fluoro-1 néocarvomenthol 38

$$n_D^{22} = 1,4543 ; (\alpha)_J = + 31^\circ 42 \text{ (c = 9,04 benzène)}$$

Spectre IR (liquide pur)

3600 (M) ; 3440 (I) ; 2960 (TI) ; 2880 (I) ; 2050 (M) ; 1840 (M) ;
1705 (F) ; 1460 (TI) ; 1400 (I) ; 1230 (TI) ; 1210 (ép.) ; 1175 (M) ; 1160 (F) ;
1130 (TF) ; 1090 (TF) ; 1070 (ép.) ; 1050 (ép.) ; 1040 (ép.) ; 1030 (I) ; 1015
(ép.) ; 990 (TF) ; 960 (F) ; 940 (TF) ; 905 (F) ; 895 (M) ; 860 (M) ; 740 (M) ;
660 (TF) ; 560 (TF) ; 530 (TF) ; 480 (F) ; 450 (F).

Spectre de RMN (CCl₄)

- Un doublet centré vers 54 Hz, $^3J_{HH} \approx 5,5$ Hz, 6 protons (deux méthyles
-CH₃ en 9 et 10)

- Un doublet centré vers 79 Hz, $^3J_{FH} \approx 22,5$ Hz, 3 protons (-CH₃ en 1)

- Un massif de 70 à 130 Hz, 8 protons (7 protons cyclohexaniques et
un proton en 8)

- un singulet à 131,5 Hz, 1 proton (-OH)

- Un multiplet centré vers 221,5 Hz, 1 proton, (proton en α de
1'hydroxyle).

III - EPOXY-1,2 METHYL-1 CYCLOHEXANE RACEMIQUE

19,7 g d'époxyde sont portés à ébullition pendant une heure avec 40 g
de "fluorhydrate de triéthylamine". Après traitement habituel on récupère, 20 g
de résidu. Une distillation fournit :

(1) Eb₁₂ < 60° 1 g

(2) = 60-65° 5 14 g

La fraction (2) correspond au mélange des deux fluoroalcools 52 et
53 dans les proportions 34 % et 66 % respectivement. Les fluorhydrines sont sé-
parées par passage en CPV préparative (colonne de sébaçate ou succinate de
diéthylèneglycol, de 3 m, température 100°, injecteur 195°; détecteur 195°
collecteur 160°).

a) - fluoro-2 méthyl-1 cyclohexanol racémique 52

$$Eb_{12} \approx 64^\circ 5 - 65^\circ 5 ; n_D^{25} = 1,4513 ; d_4^{20} = 1,063$$

Analyse $C_7H_{13}FO$; Calc. % : C 63,61 H 9,91 F 14,37

Tr. : 64,10 9,71 14,60

Spectre IR (liquide pur)

3560 (M) ; 3400 (TI) ; 2990 (ép.) ; 2940 (TI) ; 2870 (I) ; 1470 (M) ; 1450 (M) ; 1430 (ép.) ; 1380 (M) ; 1360 (F) ; 1340 (F) ; 1320 (TF) ; 1250 (TF) ; 1230 (TF) ; 1185 (F) ; 1160 (F) ; 1150 (F) ; 1125 (I) ; 1080 (F) ; 1060 (ép.) ; 1040 (TI) ; 990 (TI) ; 950 (I) ; 920 (M) ; 905 (I) ; 870 (F) ; 855 (M) ; 840 (F) ; 800 (F) ; 730 (F) ; 575 (F) ; 545 (F).

Spectre de RMN ($CDCl_3$)

- Un doublet centré vers 76 Hz, $^4J_{FH} \approx 1,7$ Hz, 3 protons ($-CH_3$)
- Un massif de 78 à 115 Hz, 8 protons (protons cyclohexaniques)
- Un singulet à 140 Hz, 1 proton, ($-OH$)
- Un doublet de multiplets complexes centré vers 262 Hz, $^2J_{FH} \approx 49,5$ Hz 1 proton, (proton en α du fluor).

b) - fluoro-2 méthyl-2 cyclohexanol racémique 53

$Eb_{12} = 65-66^\circ$; $n_D^{25} = 1,4498$; $d_4^{20} = 1,062$

Analyse $C_7H_{13}FO$; Calc. % : C 63,61 H 9,91 F 14,37

Tr. : 63,55 9,68 14,03

Spectre IR (liquide pur)

3560 (I) ; 3400 (TI) ; 2980 (ép.) ; 2940 (TI) ; 2870 (I) ; 1470 (M) ; 1450 (M) ; 1440 (ép.) ; 1380 (M) ; 1360 (F) ; 1330 (TF) ; 1275 (F) ; 1260 (ép.) ; 1230 (F) ; 1205 (TF) ; 1170 (M) ; 1150 (F) ; 1130 (F) ; 1110 (I) ; 1080 (TI) ; 1050 (TI) ; 1030 (F) ; 1000 (I) ; 980 (I) ; 950 (F) ; 940 (ép.) ; 900 (I) ; 890 (M) ; 865 (F) ; 850 (I) ; 835 (F) ; 805 (TF) ; 725 (F) ; 585 (TF) ; 540 (M) ; 485 (F) ; 460 (F) ; 450 (ép.) ; 440 (TF).

Spectre de RMN ($CDCl_3$)

- Un doublet centré vers 82 Hz, $^3J_{FH} \approx 23,5$ Hz, 3 protons, ($-CH_3$)
- Un massif de 72 Hz à 126 Hz, 8 protons (protons cyclohexaniques)
- Un singulet à 164 Hz, 1 proton ($-OH$)
- Un multiplet centré vers 225 Hz, (proton en α de OH)

Dérivés cristallisésDinitro-3,5 benzoate

F = 81-83°

Analyse $C_{14}H_{15}FN_2O_6$; Calc. % : C 51,54 H 4,63 N 8,59 F 5,82

Tr. : 51,39 4,64 8,81 5,82

p-nitrobenzoate

F = 77-79°

Analyse $C_{14}H_{16}FNO_4$; Calc. % : C 59,78 H 5,73 N 4,98 F 6,75

Tr. : 60,12 5,81 5,28 6,49

IV - EPOXYDE d' α -PINENEa) avec l'acide fluorhydrique

145 g d'époxyde de pinène 14 dans 250 ml d'éther sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 44 g d'acide fluorhydrique dans 250 ml d'éther. Après 4 h de chauffage et traitement habituel on distille et isole ainsi diverses fractions :

Eb ₁₂ = 90-100°	m = 11 g
100-105°	33 g
105-110°	35,5 g
110-115°	5 g
115-120°	45 g
Résidu	29 g

Trois essais analogues mettant en jeu 403 g d'époxyde de pinène nous ont permis ainsi d'obtenir 245 g de produits passant entre 100 et 120°. Leur rectification a donné :

Eb ₁₂ < 90°	m = 11 g	$n_D^{21} = 1,4710$
90-103°	10 g	1,4622
103-105°	5 g	1,4678
105-107°	16 g	1,4683
107-109°	34 g	1,4700
109-111°	4 g	1,4734
(a) 111-113°	42 g	1,4809 $d_{20}^{21} = 0,898$
113-115°	10 g	1,4829
115-117°	20 g	1,4852
(b) 117-119°	48 g	1,4824 $d_{20}^{21} = 0,996$

.../...

Les fractions (a) et (b), dont les chromatogrammes indiquent une forte concentration en l'un de leurs constituants correspondent à des paliers.

Fraction (a) I.A. = 294

I.S. = 0

Ce produit ne correspond donc pas à un fluoroalcool terpénique.

Son spectre IR présente une raie de double liaison vers 1668 cm^{-1} .

Fraction (b) I.A. = 319

I.S. = 182

pour $I_{th.} = 326$

Son spectre IR ne présente qu'une faible absorption vers 1600 cm^{-1} . Elle est apportée par l'impureté constituée par la fraction (a) comme l'indique la comparaison des chromatogrammes des deux fractions.

(b) peut être considéré comme du fluorocarvotanacétol encore impur. Un dernier tour sur la fraction (b) et sur celle qui la précède immédiatement (au total 68 g) permet d'éliminer totalement l'impureté.

$Eb_{12} = 105-111^{\circ}$	$m = 10\text{ g}$	$n_D^{19} = 1,4878$
111-113°	7 g	1,4891
113-115°	8 g	1,4843
115-117°	30 g	1,4752

Les constantes du fluorocarvotanacétol 57 sont les suivantes :

$Eb_{12} = 115-117^{\circ}$; $d_{20}^{19} = 1,022$; $n_D^{19} = 1,4752$; $(\alpha)_J = -144,50^{\circ}$

La même opération a été réalisée avec l'époxyde racémique.

Spectre UV de l'alcool 57

$\lambda_{max} = 203\text{ nm}$ $\epsilon_{max} = 4940$

Spectre IR (déterminé sur spectrophotomètre Leitz) :

3311 (TI) ; 2959 (TI) ; 2907 (TI) ; 1445 (I) ; 1404 (TI) ; 1370 (TI) ;
1307 (F) ; 1291 (F) ; 1253 (I) ; 1227 (M) ; 1192 (F) ; 1087 (F) ; 1053 (TI) ;
1036 (I) ; 1002 (F) ; 990 (TF) ; 962 (I) ; 943 (M) ; 905 (I) ; 858 (M) ; 813 (I)
758 (F).

Dérivés cristallisés

Dinitro-3,5 benzoates : $-dl$: $F = 99-100^\circ$; d : $F = 116-118^\circ$

Analyses $C_{17}H_{19}FN_2O_6$: Calc. % : N 7,65 F 5,19

Tr. dl : 7,78 5,27

Tr. l : 7,72 5,32

Para-nitrobenzoates : $-dl$: $F = 132-133^\circ$; l : $F = 114-116^\circ$

Analyses $C_{17}H_{20}FNO_4$; Calc. % : N 4,36 F 5,91

Tr. dl : 4,41 5,84

Tr. l : 4,55 5,82

Oxydation sulfochromique du fluorocarvotanacétol 57

15 g de fluorhydrique permettent d'obtenir 8 g d'un produit distillant à $113-119^\circ$ sous 12 mm. Cette substance pour laquelle on trouve I.S. = 340 pour $I_{th.} = 329$, est très instable, et se décompose rapidement.

Les constantes de la fluorocarvotanacétone 59 obtenue sont :

$E_{b_{12}} = 115-120^\circ$; $d_{20}^{17} = 1,034$; $n_D^{17} = 1,4759$; $(\alpha)_J = -44,09^\circ$

Malgré son instabilité, on a pu préparer facilement des dérivés caractéristiques.

Dérivés cristallisés :

Dinitro-2,4 phénylhydrazones : $-dl$: $F_{inst} = 216^\circ$; l : $F_{inst} = 216^\circ$

Analyses $C_{16}H_{19}FN_4O_4$: Calc. % : N 15,99 F 5,42

Tr. dl : 15,98 5,34

Tr. l : 16,10 5,12

Spectre UV : $\lambda_{max} = 255 ; 379 \text{ nm}$

$\epsilon_{max} = 14900 ; 26900$

Semicarbazones : $-dl$: $F_{inst.} = 195^\circ$; l : $F_{inst.} = 194^\circ$

Analyses $C_{11}H_{18}FN_3O$: Calc. % : N 18,49 F 8,36

Tr. dl : 18,71 8,09

Tr. l : 18,51 8,24

Spectre UV : $\lambda_{max} = 263 \text{ nm}$

$\epsilon_{max} = 28200$

Oximes : $-dl F_{inst.} = 107-108^{\circ}$; $l : F_{inst.} = 100^{\circ}$

Analyses $C_{10}H_{16}FNO$: Calc. % : N 7,56 F 10,26

Tr. dl : 7,81 10,27

Tr. l : 7,61 10,07

b) avec les fluorhydrates d'amines

30 g d'époxyde (-) (1R, 2R, 3S, 5S) sont chauffés 2 heures au bain d'huile avec 40 g de "fluorhydrate de triéthylamine" jusqu'à début de reflux. Après traitement habituel la distillation fournit, après départ de l'éther trois fractions :

(1) $Eb_{12} = 90-105^{\circ}$ 8,8 g fraction aldéhydique

(2) 105-110° 6,7 g

(3) 110-117° 9,2 g fraction alcoolique

1 - Etude de la fraction (1)

La purification des deux aldéhydes est réalisée en CPV préparative dans les conditions suivantes :

colonne de 3 m de sébaçate de diéthylèneglycol, température du four 110° , de l'injecteur 190° , du détecteur 170° .

Le rendement de récupération des aldéhydes purs est remarquable.

a) - Triméthyl-2,2,4 cyclopentényl-3 acétaldéhyde 54

$Eb_{12} = 90-94^{\circ}$ $d_{20}^{23} = 0,9125$ $n_D^{23} = 1,4882$

Litt. $Eb_{10,5} = 70-71,5^{\circ}$ $d^{25,5} = 0,9075$ $n_D^{29} = 1,4578$ (73)

$(\alpha)_J = + 24^{\circ}17$ (c : 4,80 benzène)

Litt. $(\alpha)_D = + 10^{\circ}$ (c : 0,96) (108)

Spectre IR (liquide pur)

3015 (M) ; 2960-2860 (TI) ; 2830 (ép.) ; 2720 (I) ; 1720 (TI) ; 1660 (M) ; 1460 (ép.) ; 1440 (I) ; 1405 (F) ; 1380 (M) ; 1360 (M) ; 1310 (TF) ; 1280 (F) ; 1220 (ép.) ; 1210 (F) ; 1170 (F) ; 1125 (F) ; 1095 (TF) ; 1080 (TF) ; 1035 (M) ; 1020 (ép.) ; 990 (TF) ; 950 (TF) ; 930 (TF) ; 900 (TF) ; 855 (F) ; 835 (ép.) ; 820 (I) ; 800 (F) ; 760 (ép.) ; 735 (I) ; 650 (F) ; 620 (TF) ; 580 (F) ; 545 (F) ; 485 (ép.) ; 480 (I).

.../...

Spectre de RMN (CCl₄)

- deux singulets à 49 et à 63 Hz, correspondant chacun à 3 protons (méthyles en 2)
- un singulet à 100 Hz, 3 protons (-CH₃ éthylénique en 4)
- un massif entre 100 et 150 Hz, 5 protons (protons du cycle)
- un multiplet centré vers 307 Hz, 1 proton (proton éthylénique)
- un multiplet centré vers 584,5 Hz, 1 proton (proton aldéhydique)

b) Triméthyl-2,2,3 cyclopentényl-3 acétaldéhyde ou aldéhyde α-campholénique 55

	Eb ₁₂ = 93-95°	d ₂₀ ¹⁸ = 0,9218	n _D ¹⁸ = 1,4643
Litt.	Eb _{10,5} = 72-74°	d _{25,5} ^{25,5} = 0,9235	n _D ²⁹ = 1,4644 (73)
	(α) _J = + 10°9		
Litt.	(α) _D = + 5° (c : 1,01) (108)		

Spectre IR (liquide pur)

3030 (I) ; 2960-2860 (TI) ; 2820 (ép.) ; 2700 (I) ; 1710 (TI) ; 1680 (ép.) ; 1640 (TF) ; 1460 (I) ; 1430 (M) ; 1400 (F) ; 1380 (M) ; 1360 (M) ; 1285 (F) ; 1260 (TF) ; 1220 (F) ; 1170 (F) ; 1135 (TF) ; 1115 (F) ; 1090 (F) ; 1070 (TF) ; 1030 (F) ; 1015 (M) ; 1000 (ép.) ; 945 (TF) ; 920 (TF) ; 825 (ép.) ; 800 (TI) ; 740 (I) ; 640 (TF) ; 580 (I) ; 535 (M) ; 480 (I).

Spectre de RMN (CCl₄)

- deux singulets à 47,5 et 60,5 Hz, correspondant chacun à 3 protons (méthyles en 2)
- un singulet à 98 Hz, 3 protons (-CH₃ éthylénique, en 3)
- un massif compris entre 100 et 150 Hz, 5 protons (protons du cycle)
- un multiplet centré vers 313 Hz, 1 proton (proton éthylénique)
- un multiplet centré vers 584 Hz, 1 proton (proton aldéhydique)

Dérivés cristallisés

Semicarbazone	F = 149°-151° (Litt. F = 140-145°)(108)
Dinitro-2,4 phénylhydrazone	F = 131-132° (non décrite dans la littérature)

2 - Etude de la fraction (3)

La fraction (3) est passée à son tour en CPV préparative. La température du four est portée à 130°. Deux alcools sont obtenus purs :

a) - trans carvéol 56

$Eb_{12} = 105-110^\circ$

$d_{20}^{20} = 0,9490$

$n_D^{20} = 1,4960$

$(\alpha)_J = -125^\circ$

Litt. $d_4^{20} = 0,9510$

$n_D^{20} = 1,4961$

$(\alpha)_D^{22} = -213,8^\circ$ (98)

Spectre IR (liquide pur)

3350 (TI) ; 3105 (F) ; 2940 (TI) ; 1660 (I) ; 1460 (I) ; 1410 (M) ; 1290 (ép.) ; 1260 (F) ; 1215 (TF) ; 1170 (M) ; 1155 (M) ; 1120 (F) ; 1090 (TF) ; 1055 (TI) ; 1030 (TI) ; 1000 (TF) ; 990 (F) ; 960 (I) ; 945 (I) ; 910 (M) ; 890 (TI) ; 860 (M) ; 810 (I) ; 770 (TF) ; 740 (M) ; 660 (TF) ; 620 (TF) ; 570 (TF) ; 540 (TF) ; 530 (F) ; 485 (M).

Spectre de RMN (CCl_4) (déjà décrit par SCHROETER et ELIEL) (98)

- un singulet à 104 Hz, 6 protons (2 méthyles éthyléniques, $-CH_3$ en 7 et 10)
- un massif compris entre 110 et 170 Hz, 5 protons (protons cyclohexaniques)
- un multiplet centré vers 212,5 Hz, 1 proton (hydroxyle)
- un multiplet centré vers 233 Hz, 1 proton (proton en α de l'hydroxyle)
- un multiplet centré vers 281 Hz, 2 protons (méthylène en 9)
- un multiplet centré vers 327 Hz, 1 proton (proton éthylénique)

La largeur à mi-hauteur du multiplet centré vers 233 Hz est de 8 Hz.

b) - (-) (2S, 4R) fluoro-8 p-menthène-1 ol-6 57

Spectre IR (liquide pur)

3590 (M) ; 3350 (TI) ; 3000-2900 (TI) ; 1710 (TF) ; 1660 (TF) ; 1460 (I) ; 1400 (I) ; 1390 (I) ; 1300 (TF) ; 1280 (F) ; 1255 (I) ; 1215 (TF) ; 1195 (F) ; 1160 (M) ; 1140 (M) ; 1115 (F) ; 1085 (F) ; 1055 (TI) ; 1035 (TI) ; 1000 (TF) ; 990 (TF) ; 960 (TI) ; 940 (I) ; 900 (TI) ; 860 (I) ; 810 (TI) ; 760 (F) ; 740 (M) ; 660 (F) ; 620 (F) ; 570 (TF) ; 550 (TF) ; 530 (TF) ; 495 (M) ; 490 (M) ; 470 (F).

Spectre de RMN (CCl₄)

- un doublet centré vers 78 Hz, $^3J_{FH} \approx 22,5$ Hz, 6 protons, (méthyles en 9 et 10)
- un singulet à 105 Hz, 3 protons, (méthyle éthylénique en 7)
- un massif compris entre 90 et 130 Hz, 5 protons (protons cyclohexaniques)
- un singulet à 210 Hz, 1 proton (hydroxyle)
- un multiplet centré vers 234 Hz, 1 proton, (proton en α de l'hydroxyle)
- un multiplet centré vers 329 Hz, 1 proton, (proton éthylénique)

La largeur à mi-hauteur du multiplet centré vers 234 Hz est d'environ 7 Hz. Cela signifie que l'hydroxyle est pseudoaxial et que la structure du fluoro-8 p-menthène-1 ol-6 est analogue à celle du trans carvéol.

V - EPOXYDE de β -PINENE

20 g d'époxyde de β -pinène (-) (1R, 2S, 5S) 17 sont chauffés 3 h vers 150° avec 40 g de "fluorhydrate de triéthylamine". Après extraction, séchage et évaporation de l'éther il reste 19 g de résidu qui fournissent par distillation deux fractions :

(1)	Eb ₁₂ = 80-110°	5,5 g
(2)	110-127°	8,4 g
	Résidu	4,0 g

La chromatographie sur colonne de silicagel avec comme éluant 10 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane permet d'obtenir les 3 produits suivants :

a) Myrténol 60

Obtenu par chromatographie sur colonne de la fraction (1) riche en myrténol.

$d_{20}^{20} = 1,02$	$n_D^{20} = 1,4908$	$(\alpha)_J = -41^\circ$ (c : 7,33 benzène)
Litt.	$n_D^{19} = 1,4944$	$(\alpha)_J = -40^\circ 3$ (76)

Spectre IR (liquide pur)

3600 (ép.) ; 3340 (TI) ; 3015 (F) ; 2990 (I) ; 2920 (TI) ; 2880 (I) ; 2840 (M) ; 1660 (TF) ; 1470 (M) ; 1450 (M) ; 1430 (F) ; 1380 (M) ; 1360 (M) ;

1305 (TF) ; 1270 (F) ; 1220 (F) ; 1205 (F) ; 1085 (TF) ; 1060 (M) ; 1030 (ép.) ; 1020 (I) ; 990 (M) ; 890 (F) ; 825 (TF) ; 800 (F) ; 775 (TF) ; 740 (TF) ; 685 (TF)

Spectre de RMN (CCl₄)

- un singulet à 50 Hz, 3 protons (méthyle en 8)
- un singulet à 72 Hz, 3 protons (méthyle en 9)
- un massif de 85 à 155 Hz, 6 protons (protons du cycle)
- un multiplet centré vers 217 Hz, 1 proton (hydroxyle)
- un multiplet centré vers 232 Hz, 2 protons (méthylène en α de OH)
- un multiplet centré vers 324 Hz, 1 proton (proton éthylénique)

b) Alcool périllique 61

La fraction (2) éluee au début avec un mélange de 10 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane et atteignant 50 % en fin de chromatographie fournit l'alcool périllique.

Spectre IR (liquide pur)

3300 (TI) ; 3060 (F) ; 2950 (ép.) ; 2900 (TI) ; 2840 (ép.) ; 1630 (M) ; 1440 (M) ; 1420 (M) ; 1360 (F) ; 1160 (TF) ; 1140 (F) ; 1050-990 (I) ; 915 (F) ; 885 (I) ; 810 (F).

Spectre de RMN (CDCl₃)

- un signal fin centré vers 106 Hz, 3 protons (méthyle éthylénique, CH₃ en 10)
- un massif entre 50 et 140 Hz, 7 protons (protons cyclohexaniques)
- un multiplet entre 160 et 188 Hz, 1 proton (hydroxyle)
- un signal fin à 241 Hz, 2 protons (méthylène en α de OH, en 7)
- un signal fin à 286 Hz, 2 protons (méthylène en 9)
- un multiplet entre 340 et 352 Hz, 1 proton (proton éthylénique)

c) (-)(4S) fluoro-8 p-menthène-1 ol-7 (alcool fluoro-8 dihydro-8,9 périllique) 62

Il est obtenu de la même façon que l'alcool périllique, par chroma-

tographie sur colonne de la fraction (2).

$$d_{20}^{21} = 1,032 \quad n_D^{20} = 1,4755 \quad (\alpha)_J = -79^\circ$$

Analyse $C_{10}H_{17}FO$: Calc. % : C 69,73 H 9,95 F 11,03

Tr. : 69,39 9,97 9,56

Spectre IR (liquide pur)

3560 (ép.) ; 3320 (TI) ; 2970 (I) ; 2910 (TI) ; 2890 (ép.) ; 2870 (ép.) ; 2830 (ép.) ; 1700 (F) ; 1450 (M) ; 1430 (M) ; 1380 (I) ; 1365 (I) ; 1300 (F) ; 1255 (M) ; 1235 (F) ; 1220 (ép.) ; 1185 (F) ; 1160 (ép.) ; 1150 (ép.) ; 1135 (M) ; 1110 (F) ; 1050 (M) ; 1015 (ép.) ; 995 (M) ; 920 (F) ; 890 (M) ; 830 (M) ; 810 (F) ; 780-750 (F) ; 645 (TF).

Spectre de RMN (HA-100, CCl_4)

- un doublet centré vers 123 Hz, $^3J_{FH} \approx 22$ Hz, 6 protons (deux méthyles, $-CH_3$ en 9 et 10)
- un massif de 140 à 220 Hz, 7 protons (protons cyclohexaniques)
- un singulet à 306 Hz, 1 proton (hydroxyle)
- un singulet à 382 Hz, 2 protons (méthylène en 7, en α de OH)
- un multiplet centré vers 552 Hz, 1 proton (proton éthylénique)

d) Aldéhyde fluoro-8 dihydro-8,9 périllique 63

0,9 g d'alcool sont oxydés au réactif de Jones. Sur le produit obtenu qui renferme un peu d'aldéhyde périllique et pour lequel $n_D^{23} = 1,4890$ et $\alpha_J = -52^\circ$ est faite une dinitro-2,4 phénylhydrazone

F = 202-204° $(\alpha)_J = -117^\circ 89$ (c : 4,92 nitrobenzène)

Analyse $C_{16}H_{19}FN_4O_4$: Calc. % : C 54,85 H 5,47 N 15,99 F 5,42

Tr : 54,89 5,48 16,07 5,43

VI - EPOXY-8,9 P-MENTHENE-1

2,5 g du mélange de (+) (4R, 8S) et de (+) (4R, 8R) époxy-8,9 p-menthène-1 20 et 21 sont chauffés avec 1,7 g de "fluorhydrate de diisopropylamine" jusqu'à reflux. A partir de ce moment-là le chauffage est maintenu encore 30 mn. Après traitement habituel, le solvant étant chassé, il reste 2,4 g de produit.

.../...

La chromatographie sur colonne est réalisée avec un éluant composé au départ de cyclohexane puis 5 % d'acétate d'éthyle sur 200 g de silicagel 0,05-0,2 mm (70-325 mesh ASTM) on obtient ainsi 16 fractions, parmi lesquelles les fractions 7 et 8 sont riches en alcool tertiaire, les fractions 9, 10, et 11 riches en alcool primaire. Ces fractions enrichies sont repassées une 2ème fois sur colonne et fournissent les fluoroalcools tertiaires et primaires bien séparés.

a) - Mélange de (+) (4R, 8S) et de (+) (4R, 8R) fluoro-9 p-menthène-1
ol-8 64 et 66

Spectres IR (liquide pur)

3560 (M) ; 3420 (I) ; 2980 (I) ; 2930 (TI) ; 1720 (TF) ; 1650 (F) ; 1460-1440 (M) ; 1390 (M) ; 1300 (F) ; 1255 (TF) ; 1205 (TF) ; 1160 (M) ; 1110 (M) ; 1020 (I) ; 950 (TF) ; 920 (M) ; 890 (F) ; 860 (F) ; 840 (TF) ; 800 (F) ; 780 (TF) ; 760 (TF) ; 690 (TF) ; 640 (TF) ; 600 (TF).

(CCl₄) ; 3620 (I) ; 2980 (I) ; 2940 (TI) ; 2860 (I) ; 1750 (F) ; 1460 (I) ; 1450 (I) ; 1390 (M) ; 1360 (F) ; 1340 (F) ; 1290 (M) ; 1170 (F) ; 1155 (M) ; 1120 (I) ; 1100 (ép.) ; 1040 (ép.) ; 1020 (TI) ; 940 (F) ; 920 (M) ; 890 (F) ; 600 (F).

Spectre de RMN (HA-100, CCl₃)

- Deux doublets centrés vers 105 Hz et 110 Hz, et pour chacun desquels $^4J_{FH} \approx 2,2$ Hz, 3 protons (CH₃ en 10)

- Un singulet à 162 Hz, 3 protons (CH₃ éthylénique)

- Un massif de 115 à 210 Hz, 7 protons (protons cyclohexaniques)

- Un singulet à 170 Hz, un proton (-OH)

- Un doublet de multiplets centré vers 421 Hz, $^2J_{FH} = 48$ Hz, 2 protons (-CH₂F)

- Un multiplet à 428 Hz, 1 proton (proton éthylénique)

Spectre de RMN (A-60, CCl₄)

- Trois signaux fins centrés à 66 Hz, 3 protons (CH₃ en 10) qui à l'agrandissement sur 100 Hz, donnent 2 doublets pour chacun desquels

$^4J_{FH} \approx 2,2$ Hz

.../...

- un singulet à 98 Hz, 3 protons, ($-\text{CH}_3$ éthylénique)
- un massif de 70 à 130 Hz, 7 protons, (protons cyclohexaniques)
- un singulet à 134 Hz, 1 proton, ($-\text{OH}$)
- un doublet centré vers 254 Hz, $^2J_{\text{FH}} = 48$ Hz, 2 protons, ($-\text{CH}_2\text{F}$)
- Un multiplet centré vers 321 Hz, 1 proton, (proton éthylénique)
- Mélange de (+) (4R, 8R) et de (+) (4R, 8S) fluoro-8 p-menthène-1 ol-9 65 et 67

Spectre IR (liquide pur)

3560 (ép.) ; 3470 (TI) ; 2940 (TI) ; 1720 (F) ; 1650 (TF) ; 1440 (M) ; 1390 (M) ; 1310 (F) ; 1210 (TF) ; 1160 (M) ; 1105 (F) ; 1060 (I) ; 1020 (M) ; 920 (F) ; 895 (M) ; 835 (M) ; 805 (F) ; 780 (F) ; 760 (TF) ; 685 (TF) ; 640 (TF) ; 600 (TF).

(CCl_4) ; 3620 (I) ; 2970 (I) ; 2960 (TI) ; 2880 (I) ; 1450 (M) ; 1380 (I) ; 1360 (M) ; 1310 (F) ; 1200 (F) ; 1185 (F) ; 1155 (M) ; 1120 (I) ; 1055 (TI) ; 1045 (ép.) ; 1020 (TF) ; 930 (ép.) ; 920 (F) ; 890 (M) ; 600 (TF).

Spectre de RMN (CDCl_3)

- Deux doublets centrés respectivement vers 74,8 Hz et 76,8 Hz et pour chacun desquels $^3J_{\text{FH}} = 22,2$ Hz, 3 protons, ($-\text{CH}_3$ en 10)
- Un massif de 60 à 140 Hz, 7 protons, (protons cyclohexaniques)
- Un singulet à 100 Hz, 3 protons, ($-\text{CH}_3$ éthylénique)
- Un singulet à 133 Hz, 1 proton ($-\text{OH}$)
- Un doublet de multiplets centré vers 219 Hz, $^3J_{\text{FH}} = 22,4$ Hz
2 protons ($-\text{CH}_2\text{OH}$)

QUATRIEME CHAPITRE : PREPARATION DE L'ACIDE OLEUROPEIQUE

a) Alcool hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique 78 (92)

50 g d'époxyde de β -pinène sont ajoutés goutte à goutte à 65 ml d'une solution aqueuse à 80 % d'acide formique, de façon que la température n'excède jamais 20°. Au cours de cette addition le milieu passe par un stade hétérogène, puis redevient homogène.

Après environ 16 h de repos, l'excès d'acide formique est éliminé par distillation sous vide, à une température inférieure à 30° (45 g d'acide formique sont ainsi récupérés). Par distillation fractionnée le résidu fournit :

(1)	$Eb_{12} = 145-150^\circ$	15 g
(2)	150-160°	27 g

La fraction (2) est principalement constituée d'hydroxyformiate périllique 77.

18,6 g de la fraction (2) sont saponifiés par un excès de soude aqueuse. La saponification est terminée lorsque le mélange est homogène. On neutralise à l'acide chlorhydrique dilué et évapore à sec à l'évaporateur rotatif, le diol étant très soluble dans l'eau. Le résidu est repris par un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de soude, la phase organique est abandonnée à l'air libre. Quelques jours après, le solvant s'est évaporé et des cristaux sont apparus. Toutefois il reste encore des traces d'hydroxyformiate périllique. La masse cristalline est essorée sur plaque poreuse, puis les cristaux ainsi séchés sont redissous dans l'éther et la phase étherée abandonnée de nouveau à l'air libre. On obtient finalement 14,2 g de gros cristaux d'alcool hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique 78 pour lesquels $F = 64-65^\circ$ (Litt. (109) $F = 65^\circ$). Rendement 88 %.

L'alcool hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique est insoluble dans CCl_4 mais soluble dans $CHCl_3$.

Spectre IR ($CHCl_3$)

3700 (I) ; 3450 (TI) ; 2900 (ép.) ; 2850 (TI) ; 1670 (F) ; 1450 (ép.) ; 1360 (M) ; 1120-1100 (I) ; 980-970 (TI) ; 940 (ép.) ; 905 (M) ; 550 (F) ; 470 (TF)

Spectre de RMN (CDCl_3)

- un singulet à 71,5 Hz, 6 protons (deux méthyles, $-\text{CH}_3$ en 9 et 10)
- un massif entre 75 et 130 Hz, 9 protons (7 protons cyclohexaniques + 2 protons d'hydroxyle)
- un signal fin à 240 Hz, 2 protons ($-\text{CH}_2$ en 7)
- un multiplet centré à 342 Hz, 1 proton (proton éthylénique)

b) Aldéhyde hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique 79

L'oxydation par le réactif de JONES de 3,8 g d'alcool hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique 78 permet d'obtenir 2,1 g d'aldéhyde hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique.

Spectre de RMN (CCl_4)

- un singulet à 70,5 Hz, 6 protons (deux méthyles $-\text{CH}_3$ en 9 et 10)
- un massif de 74 Hz à 165 Hz, 8 protons (7 protons cyclohexaniques + 1 hydroxyle)
- un multiplet centré à 410 Hz, 1 proton (proton éthylénique)
- un singulet à 561,5 Hz, 1 proton (proton aldéhydique)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone

F = 229-231°

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 215, 254, 376 nm

ϵ_{max} = 18300, 16800, 29400

Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$; Calc. % : C 55,16 H 5,79 N 16,08

Tr. : 55,10 5,80 16,14

c) Acide (-) (4S) (hydroxy-1 isopropyl) -4 cyclohexène-1 carboxylique-1 (acide oleuropéique) 80

Un excès de réactif de JONES ajouté à 2 g d'alcool hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique conduit à 0,320 g d'aldéhyde. L'acidification des eaux-mères suivie d'extraction à l'éther permet d'obtenir 0,382 g d'acide hydroxy-8 dihydro-8,9 périllique 80. L'acide ainsi obtenu est sublimé entre 140-160°/0,1 Torr.

F = 162-165° $(\alpha)_J$ = -114° (c : 5,63, Ethanol)

Litt. F = 164-166° $(\alpha)_D$ = -125° (94)

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 217 nm

ϵ_{max} = 11600

.../...

Spectre IR (CHCl_3)

3200-2400 (M) ; 1760 (ép.) ; 1705 (ép.) ; 1700 (TI) ; 1660 (M) ;
1480 (F) ; 1320-1220 (M) ; 1280-1150 (M) ; 960-910 (M) .

Spectre de RMN (CD_3SOCD_3)

- un singulet à 64 Hz, 6 protons, ($-\text{CH}_3$ en 9 et 10)
- un massif de 72 à 146 Hz, 8 protons (7 protons cyclohexaniques + 1 hydroxyle)
- un multiplet centré à 413 Hz, 1 proton, (proton éthylénique)

Notons que s'il est possible d'admettre la présence du proton de l'hydroxyle dans le massif 72-146 Hz, par contre le proton acide n'est pas visible.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - G. FARGES, Thèse Ingénieur-Docteur, Clermont-Ferrand, 1962
- 2 - G. FARGES et A. KERGMARD, Bull. Soc. chim., 1963, p. 51
- 3 - G. ARANDA, J. JULLIEN et J. A. MARTIN, Bull. Soc. chim., 1965, p. 1890
- 4 - G. ARANDA, J. JULLIEN et J. A. MARTIN, Bull. Soc. chim., 1966, p. 2850
- 5 - M. STACEY, J. C. TATLOW et A. G. SHARPE, Advances in Fluorine Chemistry, London Butterworths, 1961, vol. 2, p. 183-210
- 6 - L. F. FIESER et M. FIESER, Steroids, Rheinhold Pub. Corp. New-York, 1959, p. 682-686
- 7 - C. DJERASSI, Steroid Reactions, Holden-Day, Inc. San Francisco, 1963, p. 155-178
- 8 - G. F. HAWKINS et A. ROE, J. org. Chem., 1949, 14, 328
R. D. BEATY et W. K. MUSGRAVE, J. chem. Soc., 1951, p. 3512
- 9 - J. T. MINOR, G. F. HAWKINS, C. A. VANDERWERF et A. ROE, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1125
- 10 - W. F. BRUCE et R. de V. HUBER, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4668
F. L. M. PATTINSON, Nature, 1954, 174, 737
- 11 - I. L. KNOUNIANTZ, Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 1947, 55, 223
- 12 - I. L. KNOUNIANTZ, O. V. KILDICHEVA et I. P. PETROV, Zh. obshch. Khim. 1949, 19, 95
I. L. KNOUNIANTZ, O. V. KILDICHEVA et E. BYKHOVSKAYA, ibid., 1949, 19, 101
- 13 - E. D. BERGMANN et S. COHEN, J. chem. Soc., 1958, p. 2259
- 14 - E. CHERBULIEZ, A. YAZGI et J. RABINOWITZ, Helv. chim. Acta, 1960, 43, 1135
- 15 - J. V. KARABINOS et J. J. HAZDRA, J. org. Chem., 1962, 27, 3308
- 16 - J. FRIED et E. F. SABO, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 1130
- 17 - R. F. HIRSCHMANN, R. MILLER, J. WOOD et R. E. JONES, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4959
J. FRIED, A. N. NUTILE, G. E. ARTH et L.H. SARETT, J. org. Chem., 1962, 27, 682

- 18 - J.R. BULL, *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 5959
 H. B. HENBEST et T. I. WRIGLEY, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 4765
 J. M. COXON, M. P. HARTSHORN, C. N. MUIR et K. E. RICHARDS, *Tetrahedron Letters*, 1967, p. 3725
- 19 - A. BOWERS et H. J. RINGOLD, *Tetrahedron*, 1958, 3, 14
- 20 - R. E. PARKER et N. S. ISAACS, *Chem. Rev.*, 1959, p. 734
- 21 - A. FÜRST et P. A. PLATTNER, *Helv. chim. Acta*, 1949, 32, 275
- 22 - J. VALLS et E. TOROMANOFF, *Bull. Soc. chim.*, 1961, p. 758
- 23 - J. A. MILLS, Additif à l'article de F. H. NEWTH et R. F. HOMER, *J. chem. Soc.* 1953, p. 989
- 24 - A. S. HALLSWORTH et H. B. HENBEST, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 4604
- 25 - J. SICHER, J. SIPOS et M. TICHY, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1961, 26, 847
- 26 - E. E. ROYALS et J. C. LEFFINGWELL, *J. org. Chem.*, 1966, 31, 1937
- 27 - S. J. ANGYAL, *Chem. and Ind.*, 1954, p. 1230
 Quart. Rev., 1957, 11, 212
- 28 - J. M. TEULON et Mme R. WYLDE, *C. R. Acad. Sci.*, 1966, 262 C, 1021
- 29 - M. STACEY, J. C. TATLOW et A. G. SHARPE, *Advances in Fluorine Chemistry*; London Butterworths, 1963, vol. 3, p. 181-270
- 30 - F. W. HOFFMANN, *J. org. Chem.*, 1950, 15, 425
- 31 - E. D. BERGMANN et I. SHAHAK, *J. chem. Soc.*, 1966, p. 899
- 32 - I. SHAHAK, S. MANOR et E. D. BERGMANN, *J. chem. Soc.*, 1968 (C), p. 2129
- 33 - H. B. HENBEST, M. SMITH et A. THOMAS, *J. chem. Soc.*, 1958, p. 3293
- 34 - K. MISLOW et M. RABAN, *Topics in Stereochemistry*, éd. N. L. ALLINGER et E. L. ELIEL, Interscience Publishers, New-York, 1967, vol. 1, p. 1
- 35 - H. KUCZYNSKI et K. PIATKOWSKI, *Roczn. Chem.*, 1959, 33, 311
- 36 - F. W. NEWHALL, *J. org. Chem.*, 1964, 29, 185
- 37 - K. TORI, T. KOMENO et T. NAKAGAWA, *J. org. Chem.*, 1964, 29, 1136
- 38 - G. BERTI, B. MACCHIA et F. MACCHIA, *Tetrahedron*, 1968, 24, 1755
- 39 - Z. CHABUDZINSKI et Z. RYKOWSKI, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. chim.* 1967, 15, 95
- 40 - H. SCHMIDT, *Ber.*, 1960, 93, 2485
- 41 - R. G. CARLSON, J. K. PIERCE, T. SUGA, T. HIRATA, T. SHISHIBORI et T. MATSUURA, *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 5941
- 42 - H. B. HENBEST, *Proc. chem. Soc.*, 1963, p. 159

- 43 - R. B. BATES et Y. P. THALACKER, J. org. Chem., 1968, 33, 1730
- 44 - A. KERGOMARD et Mlle M. T. GENEIX, Bull. Soc. chim., 1958, p. 394
- 45 - W. HUCKEL et D. HOLZWARTH, Ann. Chem., 1966, 697, 69
- 46 - P. TEISSEIRE, A. GALTRE, M. MONTIER et B. CORBIER, Recherches, 1966, 15, 52
- 47 - A. KERGOMARD et Mlle M. T. GENEIX, Bull. Soc. chim., 1958, p. 397
- 48 - R. G. CARLSON et N. S. BEHN, Chem. Comm., 1968, p. 339
- 49 - R. G. CARLSON et N. S. BEHN, J. org. Chem., 1967, 32, 1363
- 50 - J. J. UEBEL, Tetrahedron Letters, 1967, p. 4751
- 51 - G. B. PAYNE, P. H. DEMING, P. H. WILLIAMS, J. org. Chem., 1961, 26, 659
G. B. PAYNE, Tetrahedron, 1962, 18, 763
- 52 - Y. OGATA et Y. SAWAKI, Tetrahedron, 1964, 20, 2065
- 53 - Mme PIGEOT, communication personnelle
- 54 - J. P. BAIN, W. Y. GARY et E. A. KLEIN, U.S.P. 3 014 047, Dec. 19, 1961,
Chem. Abstr. 1962, 57, 12556 i
- 55 - J. I. MUSHER et R. G. GORDON, J. chem. Phys., 1962, 36, 3097
- 56 - R. RUEGG, A. PFIFFNER et M. MONTAVON, Recherches, 1966, 15, 3
- 57 - F. M. DEAN, A. W. PRICE, A. P. WADE et G. S. WILKINSON, J. chem. Soc.
1967, (C), p. 1893
- 58 - A. A. PETROV, Zh. obshch. Khim., 1940, 10, 981
- 59 - G. WILLFANG, Ber., 1941, 74, 145
- 60 - F. W. HOFFMANN, J. amer. chem. Soc. 1948, 70, 2596
- 61 - H. KITANO et K. FUKUI, Kôgyô Kagaku Zasshi, 1956, 59, 395, Chem. Abstr.
1957, 51, 11282b
- 62 - G. OLAH et A. PAVLATH, Acta chim. Acad. Sci. hungar, 1953, 3, 431, Chem.
Abstr., 1955, 49, 2384g
- 63 - E. GRYSZKIEWICZ-TROCHIMOWSKI, A. SPORZYNSKI et J. WNUK, Rec. Trav. chim.
Pays-Bas, 1947, 66, 413
PATTISON et NORMAN, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 2311
- 64 - A. B. FOSTER, R. HEMS, L.D. HALL et J. F. MANVILLE, Chem. Comm., 1968
p. 158
- 65 - G. ARANDA, Thèse Doctorat es Sciences Physiques, Orsay, 1967
- 66 - O. L. CHAPMAN et R. W. KING, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 1256
- 67 - C. DJERASSI, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1003
- 68 - A. J. DURBETAKI, Ann. Chem., 1957, 29, 1666

- 69 - M. P. HARTSHORN, D.N. KIRK et A.F.A. WALLIS, J. chem. Soc., 1964, p. 5494
- 70 - J.C. NIGAM et L. LEVI, Canad. J. Chem., 1968, 46, 1944
- 71 - Mme Y. CHRETIEN-BESSIERE, H. DESALBRES et J.P. MONTHEARD, Bull. Soc. chim., 1963, p. 2546
- 72 - J. P. MONTHEARD, Mme Y. CHRETIEN-BESSIERE, *ibid*, 1968, p. 336
- 73 - L.C. KING et H. FARBER, J. org. Chem., 1961, 26, 321
- 74 - H. DESALBRES, G. BOUSSAC et Mme Y. CHRETIEN-BESSIERE, C.R. Acad. Sci., 1969, 268 C, p. 1457
- 75 - E.E. ROYALS et J.C. LEFFINGWELL, J. org. Chem., 1964, 29, 2098
- 76 - Mme J. PHILIBERT-BIGOU, Thèse Docteur-Ingénieur Clermont-Ferrand, 1958
- 77 - C.W. SHOPPEE, F.P. JOHNSON, R.E. LACK, J.S. SHANNON et S. STERNHELL, Tetrahedron, 1966, Supp. 8, Part II, 421
- 78 - H. BODOT, D. DAN DICKO et Y. GOUNELLE, Bull. Soc. chim., 1967, p. 873
A.C. HUITRIC, J.B. CARR, W.F. TRAGER et B.J. WIST, Tetrahedron, 1963, 19, 2145
- 79 - J.A. HIRSCH, Topics in Stereochemistry, éd.
N.L. ALLINGER et E.L. ELIEL, Interscience Publishers, New-York, 1967, vol. 1, p. 199
- 80 - J. PITHA, J. SICHER, M. TICHY et S. VASICKOVA, Proc. chem. Soc., 1963 p. 301
- 81 - J.J. UEBEL et H.W. GOODWIN, J. org. Chem., 1968, 33, 3317
- 82 - N.L. ALLINGER et C.D. LIANG, *ibid.*, 1968, 33, 3319
- 83 - P.J. KRUEGER et H.D. METTEE, Canad. J. chem., 1964, 42, 326
- 84 - P. BUCKLEY, P.A. GIGUERE, et M. SCHNEIDER, *ibid.*, 1969, 47, 901
- 85 - Y. GOUNELLE et J. JULLIEN, Bull. Soc. chim., 1968, p. 2815
- 86 - H. BODOT, D. DAN DICKO et Y. GOUNELLE, *ibid.*, 1967, p. 870
- 87 - J. WEINMAN et S. WEINMAN, *ibid.*, 1969, p. 925
- 88 - H.S. AARON, C.P. FERGUSON et C.P. RADER, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 1431
- 89 - L.K. DYALL, et R.G. MOORE, Austral. J. Chem., 1968, 21, 2569
- 90 - P.R. JEFFERIES et B. MILLIGAN, J. chem. Soc., 1956, p. 4384
- 91 - A. KERGOMARD et Mme PHILIBERT-BIGOU, Bull. Soc. chim., 1958, p. 393
- 92 - Mme J. PHILIBERT et A. KERGOMARD, Bull. Soc. chim., 1958, p. 1174
- 93 - B. SHASHA et Y. LEIBOWITZ, J. org. Chem., 1961, 26, 1948

- 94 - R. MECBOULAM, N. DANIELI, Y. MAZUR, Tetrahedron Letters, 1962, p. 709
- 95 - W. HERZ et H.J. WAHLBORG, J. org. Chem., 1962, 27, 1032
- 96 - P. de MAYO, Mono-and Sesquiterpenoids, Interscience Publ. Inc., New-York, 1959, p. 174
- A.J. BIRCH, Ann. Rep. Progr. Chem., 1950, 47, 191
- 97 - M. HANACK, Chem. Ber., 1960, 93, 844
- 98 - S.H. SCHROETER et E.L. ELIEL, J. org. Chem., 1965, 30, 1
- 99 - H. SCHMIDT, Chem. Ber., 1953, 86, 1437
- 100 - E.L. ELIEL, M.H. GIANNI, Th. H. WILLIAMS et J.B. STOTHERS, Tetrahedron Letters, 1962, p. 741
- 101 - B.A. ARBOUZOV, Recherches dans le domaine des transformations isomériques des hydrocarbures terpéniques bicycliques et de leurs acides, KAZAN, 1936, p. 209
- 102 - J.K. CRANDALL et L.C. LIN, J. org. Chem., 1968, 33, 2375
- 103 - E.E. ROYALS et L.L. HARELL Jr, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3405
- 104 - A. KERGOMARD et Mme J. PHILIBERT-BIGOU, Bull. Soc. chim., 1956, p. 485
- 105 - A. BOWERS, T.G. HALSALL, E.R.H. JONES et A.J. LEMIN, J. chem. Soc., 1953, p. 457 et 2548
- C. DJERASSI, R.R. ENGLE et A. BOWERS, J. org. Chem., 1956, 21, 1547
- 106 - J.H. BREWSTER et C.J. CIOTTI Jr., J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 6214
- 107 - G.D. JOHNSON, ibid., 1951, 73, 5888
- 108 - M.P. HARTSHORN et A.F.A. WALLIS, J. chem. Soc., 1964, p. 5254
- 109 - N. PRILEJAIEV et V. VERCHOUK, Zh. fiz. Khim., 1929, 61, 456
- 110 - L. HENRY et G. OURISSON, Bull. Soc. chim., 1955, p. 99
- 111 - G.B. PIGOULIEVSKI et C.A. KOGINE, Zh. obshch. Khim., 1957, 26, 803
- 112 - A. KERGOMARD et Mlle M. Th. GENEIX, Bull. Soc. chim., 1958, p. 390
- 113 - J.L. SIMONSEN, The Terpenes, 2e éd. University Press. Cambridge, 1953, vol. 1, p. 352
- 114 - A. BAEYER, Ber. 1894, 37, 1923.

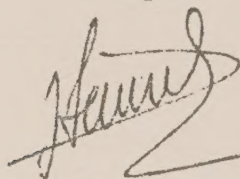
Série : E

N° : 115

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
(Décret n° 67-750 du 29 Août 1967)

Clermont-Fd, le 16 Octobre 1969.

Le Doyen,



J. SAUREL



